

НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»
ФАКУЛЬТЕТ БІОМЕДИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ
КАФЕДРА БІОМЕДИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ

До захисту допущено:

В. о. завідувача кафедри

_____ Владислав ШЛИКОВ

« ____ » _____ 2020 р.

Дипломна робота

на здобуття ступеня бакалавра

за освітньо-професійною програмою Клінічна інженерія

(назва)

спеціальності

163 «Біомедична інженерія»

(код та назва)

на тему: Інструмент для електропорації та хіміотерапії

Виконала: студентка 4 курсу, групи БМ-62

(шифр групи)

Вальтер Юлія Романівна

(прізвище, ім'я, по батькові)

(підпис)

Керівник _____ ст. викл. каф. БМІ Білошицька Оксана Костянтинівна

(посада, науковий ступінь, вчене звання, прізвище, ім'я, по батькові)

(підпис)

Консультант Охорона праці _____ к.т.н., доцент кафедри ОППЦБ

Демчук Гліб Вікторович

(назва розділу)

(посада, науковий ступінь, вчене звання, прізвище, ім'я, по батькові)

(підпис)

Нормоконтроль _____ ст. викладач каф. БМІ, Юр'єва Катерина Олександрівна

(посада, науковий ступінь, вчене звання, прізвище, ім'я, по батькові)

(підпис)

Рецензент _____ доц. каф. ТМБ, к.б.н., с.н.с., Беспалова Олена Ярославівна

(посада, науковий ступінь, вчене звання, прізвище, ім'я, по батькові)

(підпис)

Засвідчую, що у цій дипломній роботі
немає запозичень з праць інших
авторів без відповідних посилань.
Студентка _____

**Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут
імені Ігоря Сікорського»**

Факультет	Біомедичної інженерії
Кафедра	Біомедичної інженерії
Рівень вищої освіти	Перший (бакалаврський)
Спеціальність	163 Біомедична інженерія
Освітньо-професійна програма	Клінічна інженерія

ЗАТВЕРДЖУЮ

В. о. завідувача кафедри

_____ Владислав ШЛИКОВ

«___» _____ 2020 р.

ЗАВДАННЯ
на дипломну роботу студентці
Вальтер Юлії Романівни
(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема роботи Інструмент для електропорації та хіміотерапії
керівник роботи Білошицька Оксана Костянтинівна,
затверджені наказом по університету від «25» травня 2020 р. № 1191-с
2. Термін подання студенткою роботи 08.06.2020 р.
3. Вихідні дані до роботи: креслення інструменту та його програмний код, для роботи з існуючими апаратами, що використовуються для лікування онкологічних захворювань методом електрохіміотерапії
4. Зміст дипломної роботи полягає в моделюванні робочого інструменту для роботи в клінічній практиці при лікуванні онкологічних захворювань методом електрохіміотерапії
5. Перелік ілюстративного (графічного) матеріалу (із зазначенням плакатів, презентацій тощо) презентація у форматі MS Power Point.
6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
4	Демчук Г.В., к.т.н., доцент кафедри ОППЦБ		

7. Дата видачі завдання 13 квітня 2020 р.

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання дипломної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітка
1.	Огляд літературних джерел	Квітень 2020	
2.	Формування теоретичної частини	Квітень 2020	
3.	Розробка способу дії інструменту, що розробляється	Травень 2020	
4.	Розробка креслення	Травень 2020	
5.	Проектування програмного коду	Травень 2020	
6.	Візуалізація роботи обладнання з користувачем	Травень 2020	
7.	Оформлення дипломної роботи та презентації	Червень 2020	
8.	Подання ДР рецензенту та отримання рецензії.	Червень 2020	
9.	Підготовка до захисту ДР.	Червень 2020	
10.	Захист ДР.	Червень 2020	

Студентка

(підпис)

Юлія ВАЛЬТЕР

(ім'я, прізвище)

Керівник роботи

(підпис)

Оксана БІЛОШИЦЬКА

(ім'я, прізвище)

АНОТАЦІЯ

Тема дипломної роботи: «Інструмент для електропорації та хіміотерапії».

Обсяг звіту становить 69 сторінок, міститься 23 ілюстрацій, 22 таблиць. Загалом опрацьовано 22 джерела.

Актуальність. Лікування онкологічних захворювань з кожним роком все більше і більше вдосконалюється, особливо в напрямку менш шкідливого лікування. Саме такий метод боротьби зі злоякісними новоутвореннями як хіміотерапія впливає шкідливо на весь організм, знижує імунну систему та завдає дискомфорт пацієнту. За допомогою методу електропорації, яка є частиною електрохіміотерапії, вдається зменшити кількість курсів хіміотерапії. Для реалізації цієї процедури існують прилади зі змінними ручками з електродами, які є декількох видів та призначення. При лікуванні раку шкіри електрохіміотерапія є дуже дієвим способом боротьби, але через те, що ця процедура включає в себе хіміотерапію та її посилення завдяки електропорації вона все одно є шкідливою для пацієнта. Аби забезпечити зменшення кількості хіміотерапії, що вводиться можна вдосконалити вигляд та функціонал ручок з електродами та пришвидшити саму процедуру.

Метою дипломної роботи є проектування робочого інструменту у вигляді змінної ручки з електродами для електропорації та електрохіміотерапії.

Завдання дипломної роботи:

1. Дослідити електрохіміотерапію, як метод лікування онкологічних захворювань, зокрема шкірних проявів раку.
2. Дослідити сучасний стан проведення процедури електрохіміотерапії апаратами, що застосовуються в клінічній практиці.
3. Проаналізувати існуючі ручки приладів, які застосовуються в електропорації під час лікування онкології, зокрема шкірних проявів.

4. Розробити функціонал ручки з електродами для апаратів, що використовуються при лікуванні процедурою електрохіміотерапії.

5. Спроекувати зовнішній вигляду ручки з електродами.

6. Візуалізувати цілісну роботу приладу з розробленою ручкою у програмному забезпеченні, що використовується в апаратах.

Ключові слова: електрохіміотерапія, шкірні прояви раку, електропорація, хіміотерапія, ручка, електроди.

ANNOTATION

Diploma topic: "Tool for electroporation and chemotherapy". The volume of the report is 69 pages, contains 23 illustrations, 22 tables. A total of 22 sources were processed.

Actuality. The treatment of cancer is improving every year, especially in the direction of less harmful treatment. It is such a method of combating malignant neoplasms as chemotherapy that has a detrimental effect on the whole body, lowers the immune system and causes discomfort to the patient. With the help of electroporation, which is part of electrochemotherapy, it is possible to reduce the number of courses of chemotherapy. To implement this procedure, there are devices with replaceable handles with electrodes, which are of several types and purposes. In the treatment of skin cancer, electrochemotherapy is a very effective way to fight, but because this procedure involves chemotherapy and its enhancement by electroporation, it is still harmful to the patient. To reduce the amount of chemotherapy administered, you can improve the appearance and functionality of the electrodes and speed up the procedure itself.

The purpose of the diploma. Design of a working tool in the form of a replaceable handle with electrodes for electroporation and electrochemotherapy.

Diploma tasks:

1. Investigate electrochemotherapy as a method of treating cancer, including skin cancer.
2. Investigate the current state of the procedure of electrochemotherapy with devices used in clinical practice.
3. Analyze the existing handles of devices used in electroporation in the treatment of oncology, in particular skin manifestations.
4. To develop the functionality of the handle with electrodes for devices used in the treatment of electrochemotherapy.
5. Design the appearance of the handle with electrodes.

6. Visualize the integral operation of the device with the developed handle in the software used in the devices.

Key words: electrochemotherapy, skin manifestations of cancer, electroporation, chemotherapy, pen, electrodes.

3MICT

ВСТУП.....	10
РОЗДІЛ 1 ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ ЕЛЕКТРОПОРАЦІЇ В МЕДИЦИНІ.....	12
1.1 Електропорація та метод дії на клітини.....	12
1.2 Електрохіміотерапія та її застосування.....	15
1.3 Електрохіміотерапія при шкіряних проявах раку	19
1.4 Стандарти виконання процедури лікування	23
Висновки до розділу 1	26
РОЗДІЛ 2 МЕТОДИ ВПЛИВУ НА ОНКОЛОГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ.....	27
2.1. Апарати для лікування онкологічних захворювань методом електропорації.....	27
2.2 Огляд існуючих ручок з електродами апаратів для електрохіміотерапії та способи їх дії на пацієнта.	40
Висновки до розділу 2	43
РОЗДІЛ 3 МОДЕЛЮВАННЯ ТА ПРОЕКТУВАННЯ РУЧКИ З ЕЛЕКТРОДОМ.....	44
3.1 Спосіб дії ручки, що розробляється	44
3.2 Розробка креслення обладнання.....	46
3.3 Розробка зовнішнього вигляду ручки з електродом.....	48

					БМ62.02.2505.1191						
Вим	Лист	№ докум.	Підпис	Дата	Інструмент для електропорації та хіміотерапії			Лім.	Лист	Листів	
Розробив	Вальтер Ю.Р.									8	70
Перевішив	Білошицька О.К.										
Реценз.	Беспалова О.Я.										
Н. Контр.	Юр'єва К.О.										
Затвердив	Шликов В.В.										
					КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБМІ БМ-62						

3.4	Візуалізація роботи ручки з програмним забезпеченням.....	57
	Висновки до розділу 3	58
	РОЗДІЛ 4 ОХОРОНА ПРАЦІ.....	59
4.1	Технічні характеристики апарату для електропорації	59
4.2	Характер взаємодії приладу в системі «людина-об'єкт».....	60
4.3	Небезпека ураження електричним струмом	61
4.4	Небезпеки пожежного характеру	63
4.5	Інструкція з техніки безпеки при експлуатації об'єкту.....	64
	Висновки до розділу 4	66
	ВИСНОВКИ	67
	СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	68
	ДОДАТОК	А
	69

ВСТУП

Актуальність. На сьогодні серед усіх захворювань провідне місце займає онкологія. Лікування онкологічних захворювань з кожним роком все більше і більше вдосконалюється, особливо в напрямку менш шкідливого лікування. Саме такий метод боротьби зі злоякісними новоутвореннями як хіміотерапія впливає шкідливо на весь організм, знижує імунну систему та завдає дискомфорт пацієнту. За допомогою методу електрохіміотерапії, частиною якої є електропорація, вдається зменшити кількість курсів хіміотерапії та зменшити завдяки цьому її вплив на організм пацієнта. Для реалізації цієї процедури існують прилади зі змінними ручками з електродами, які є декількох видів та різного призначення. При лікуванні шкірних проявів раку електрохіміотерапія є дуже дієвим способом боротьби, але через те, що ця процедура включає в себе хіміотерапію та її посилення завдяки електропорації, вона все одно залишається шкідливою для пацієнта. Аби забезпечити зменшення кількості хіміотерапії, що вводиться, не тільки завдяки зменшенню її кількості та кількості курсів, можна вдосконалити вигляд та функціонал ручок з електродами для пришвидшення самої процедури електрохіміотерапії та завдяки цьому зменшити шкідливість процедури. Виходячи з цього було сформовано тему, мету та задачі дипломної роботи.

Тема дипломної роботи: Інструмент для електропорації та хіміотерапії.

Метою дипломної роботи є проектування робочого інструменту у вигляді змінної ручки з електродами для електропорації та електрохіміотерапії.

Завдання дипломної роботи:

1. Дослідити електрохіміотерапію, як метод лікування онкологічних захворювань, зокрема шкірних проявів раку.
2. Дослідити сучасний стан проведення процедури електрохіміотерапії апаратами, що застосовуються в клінічній практиці.

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						10
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

3. Проаналізувати існуючі ручки приладів, які застосовуються в електропорації під час лікування онкології, зокрема шкірних проявів.

4. Розробити функціонал ручки з електродами для апаратів, що використовуються при лікуванні процедурою електрохіміотерапії.

5. Спроекувати зовнішній вигляду ручки з електродами.

6. Візуалізувати цілісну роботу приладу з розробленою ручкою у програмному забезпеченні, що використовується в апаратах.

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						11
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

РОЗДІЛ 1

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ ЕЛЕКТРОПОРАЦІЇ В МЕДИЦИНІ

1.1 Електропорація та метод дії на клітини

Електропорація – це подача електричного струму на живу поверхню (наприклад, на шкіру або клітинну мембрану), щоб відкрити пори або канали, через які може проходити будь-що (ліки або ДНК). Електропорація зазвичай використовується в молекулярній біології, як спосіб введення будь-якої речовини в клітину, наприклад завантаження його молекулярним зондом, ліками, яке може змінити функцію клітини або фрагмент коду ДНК. [1]

У молекулярній біології процес електропорації зазвичай використовується для трансфекції/трансформації клітин, невірусного перенесення ДНК бактерій, дріжджів і протопластів рослин. Електропорація також дуже ефективна для введення чужорідних генів в клітини культури тканини, особливо клітини ссавців. [1]

В лабораторній практиці електропорацію проводять за допомогою приладу, який створює електромагнітне поле в розчині клітини, відомого як електропоратор. Електропорація використовується в багатьох областях досліджень молекулярної біології, а також в галузі медицини. Деякі застосування електропорації включають трансфекцію або трансформацію ДНК, пряме перенесення плазмід між клітинами, індуковане злиття клітин, трансдермальну доставку ліків, електрохіміотерапію ракових пухлин і генну терапію. [1]

Метод електропорації має багато переваг [1]:

- не вірусний, нетоксичний і може використовуватися на клітинах всіх типів, включаючи ссавців, бактерії, водорості, рослини і дріжджі;
- може використовуватися на клітинах у всіх формах: *in vitro* («всередині скла») і включає суспензійну клітку, зріз тканини/цілий орган і

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						12
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

прилиплу клітку, *in vivo/ex vivo* («в живому») і включає тканини/цілий орган, як в яйцеклітині, так і в утробі;

- не перевищує обсяг плазміди і поглинання відбувається негайно і не вимагає інкубації;

- відтворений, високоефективний і простий у використанні.

Електропорація застосовується для різних цілей [1]:

- для доставки генів/ліків, щоб вивчити вплив генів або ліків на клітини;

- для досліджень, медицини, сільського господарства і виробництва;

- розробка вакцин;

- для стимулювання більш надійної імунної відповіді;

- по-клітинне клонування для виробництва моноклональних антитіл в клітинах ссавців;

- бактеріальні бібліотеки.

Також електропорації можна піддавати різні структури такі як: бактерії, гриби/дріжджі, рослини, комахи, риба, цвіль і амфібія, ссавці, первинні культури експлантати, штатні клітинні лінії, людину, *in vitro*, *in vivo* і *ex vivo* [1].

З наукової сторони електропорація – це збільшення проникності клітинної мембрани через прикладення ззовні імпульсних електричних полів. З часу відкриття електропорації було запропоновано кілька конкуруючих теоретичних описів подій, що лежать в основі феномена, припускаючи певний тип деформації ліпідів, їх фазовий перехід, розрив границь розділу між областями з різними ліпідними композиціями, або денатурацію мембранних білків. Всі ці описи відносяться до очевидних результатів, і сьогодні вони разом з електропорацією найкраще описуються як утворення водяних пор в ліпідному бішарі. Відповідно до теорії водного пороутворення, яка базується в основному на термодинамічних міркуваннях, утворення водних пор ініціюється

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						13
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

проникненням молекул води в ліпідний бішар мембрани, що призводить до переорієнтації сусідніх ліпідів з їх полярними головними групами, спрямованими в бік цих молекул води.

На схематичному зображенні процесу електропорації (рис. 1.1) показано: неушкоджений бішар, далі молекули води починають проникати через нього, утворюючи водяну пору, і в результаті ліпіди, розташовані поруч з нею, починають переорієнтуватися на ланцюг з їх полярними головними групами, стабілізуючи пори і дозволяючи проникати більшій кількості води, а також інших полярних молекул і іонів [2].

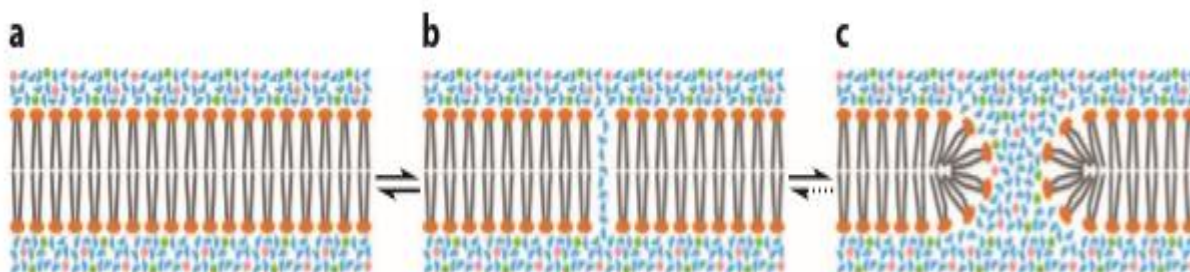


Рисунок 1.1 – Схема електропорації мембрани клітини на молекулярному рівні:

а) неушкоджений бішар, б) утворення водяної пори, в) стабілізація пори.

Нестабільні пори з наносекундним часом життя зазвичай можуть утворюватися навіть за відсутності зовнішнього електричного поля, але вплив на мембрану такого поля зменшує енергію, необхідну для проникнення води в бішар. Протягом перших наносекунд це проникнення викликано, головним чином, перенесенням зовнішнього поля на мембрану, а потім протягом мікросекунди трансмембранне поле змінюється поляризацією, що призводить до наростання індукованої трансмембранної напруги. Надходження води збільшує ймовірність утворення пор, що призводить до збільшення кількості пор, що утворюються в бішарі на одиницю площі і в одиницю часу. Ці пори є більш стабільним, ніж ті, які утворюються під час відсутності електричного поля. При трансмембранних напруженнях в сотні мілівольт число пор стає досить великим, а їх середній час життя досить довгим (від мілісекунд до хвилин) для помітного збільшення проникності мембрани для молекул, які

інакше не можуть перетнути мембрану. Водяні пори в верхніх шарах можна спостерігати за допомогою оптичної мікроскопії, а також під час приготування зразка, необхідного для мікроскопії м'якої речовини (вакуумування, фіксація і/або металевого покриття). Тим не менш, ці моделювання в загальних рисах підтверджують гіпотетичний погляд на послідовність подій молекулярного масштабу, а також показують явне збільшення швидкості утворення пор зі збільшенням електричного поля. [2]

1.2 Електрохіміотерапія та її застосування

Електрохіміотерапія являє собою комбінацію електропорації, як засіб доставки непроникаючих і погано проникаючих ліків в клітини і хіміотерапії. Цей метод дозволяє пряме транспортування молекул хіміотерапевтичного лікарського засобу в цитозоль пухлинних клітин, в іншому випадку клітинна мембрана недоступна. [3]

Електрохіміотерапія (ЕХТ) досягла усталеної позиції серед місцевих методів лікування в онкології людей та тварин. Більше 3000 пацієнтів пройшли курс лікування за допомогою цієї процедури в Європейському союзі в 2012 році. Основний принцип ЕХТ – це використання електропорації для доставки хіміотерапевтичних препаратів в клітини, полегшуючи їх трансмембранний транспорт з метою підвищення їх цитотоксичності. На рисунку 1.2 зображено схематичне зображення процесу електрохіміотерапії. [2]

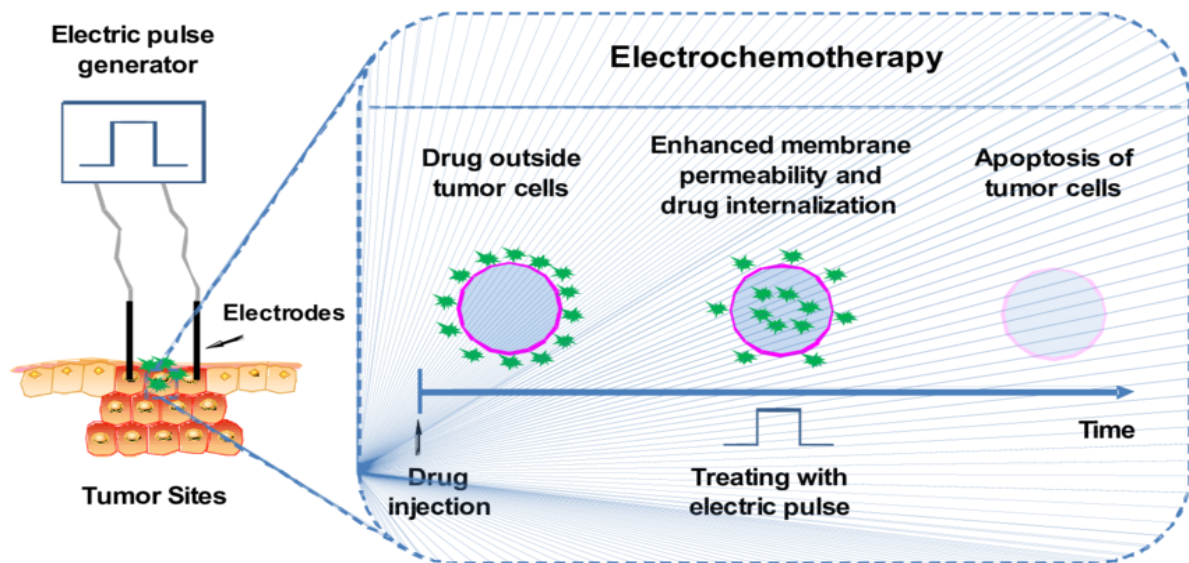


Рисунок 1.2 – Схематичне зображення електрохіміотерапії [3]

Препарати з низькою проникністю, такі як блеоміцин, ін'єктували в навколишнє середовище пухлинних клітин. Електричні імпульси можуть посилювати проникність мембран пухлинних клітин, що значно збільшує цитотоксичну дію непроникних ліків. [2]

Через низьку провідність ліпідного бішару, застосування високого зовнішнього електричного поля створює різницю потенціалів через мембрану. Коли різниця міжмембранних потенціалів досягає порогового значення близько 200 мВ, спостерігається раптове збільшення проникності мембрани. Процеси, що призводять до цього явища електропорації, в повному обсязі зрозумілі на молекулярному рівні. Однак доведено, що міжмембранна різниця потенціалів сприяє стабілізації перехідних мембранних дефектів та їх розширення до великих метастабільних гідрофільних пор. Як тимчасові, так і стабільні пори можуть бути ділянками проникнення зовнішнього матеріалу в клітину.

Електропермеабілізація (ЕХТ) – електрична обробка клітин хімічними агентами – зазвичай використовує високовольтні імпульси тривалістю від мілісекунди до секунди для генерації необхідного електричного поля та для відкриття пор в клітинній мембрані. Оптимальні параметри електропорації варіюються в залежності від типу клітини і цілі проведення процедури. Для доставки ліків застосовуються електричні імпульси 1200 В/см та імпульси

100 мс. Експериментальні дослідження підтвердили, що відсоток клітин з ліками змінюється в залежності від збільшення імпульсу по амплітуді і тривалості, та відбувається тоді, коли амплітуда імпульсу перевищує порогове значення.

Електропермеабілізація дуже часто виконується за допомогою сплесків прямокутних імпульсів. Їхня типова тривалість знаходяться в діапазоні від сотень мілісекунд до десятків мілісекунд, а інтервали між імпульсами варіюються від декількох мілісекунд до декількох секунд. Найпоширенішим типом хвиль був так званий квадрат, який має певну інтенсивність і тривалість та підтримує напругу протягом всього терміну дії імпульсу. Зовсім нещодавно були запропоновані інші хвилі для електропорації для досягнення вищої ефективності і більшої пристосованості до умов *in vivo*, зокрема біполярних коливальних імпульсів, таких як біполярний квадратний імпульс, який забезпечує більш високу проникність мембрани в порівнянні з уніполярними імпульсами, вводиться у вигляді черг (імпульсів з короткими міжімпульсними інтервалами для зниження захворюваності). Багато видів раку стійкі до мультимодального лікування, та існує потреба в терапевтичних інноваціях і відкриттях. Ідеальне лікування раку має ефективно контролювати місцеве і системно рецидивуюче захворювання, бути придатним до різних типів пухлин і анатомічних локалізацій, полегшувати мультимодальні та системні методи лікування, бути мінімально нав'язливим і покращувати стан пацієнта, благополуччя і очікувану тривалість життя завдяки контролю і лікуванню пухлини. [4]

У доклінічних дослідженнях блеоміцин та цисплатин були визначені як найбільш відповідні препарати для клінічних випробувань. Молекули блеоміцину є гідрофільними і високо цитотоксичними, але вони не мають проникаючу здатність проходити через бар'єр клітинної мембрани. При цьому використання електрохіміотерапії з блеоміцином було проведено вперше в 1991 році дослідниками з Інституту Густава Руссі у Франції. Терапевтичний

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						17
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

ефект електрохіміотерапії блеоміцином обумовлений двома чинниками: вірогідним пошкодженням, викликаним електропорацією пухлинних клітин і тканин, та хіміотерапевтичною ефективністю молекул лікарського препарату. Відомо, що його цитотоксичність збільшується в кілька тисяч разів через електропорацію пухлинних клітин. В даний час електрохіміотерапія блеоміцином, як самостійний терапевтичний метод, є одним з найбільш відомих клінічних застосувань ЕХТ. [3]

Ефективність ЕХТ була продемонстрована на різних моделях масивних пухлин, при цьому лікування викликає повні або часткові відповіді. Слід зазначити, що ЕХТ має відмінний терапевтичний індекс; тобто для протипухлинної ефективності необхідні дуже низькі концентрації лікарського засобу хіміотерапевтичних засобів, що дозволяє уникнути токсичності. Під час доклінічних досліджень було продемонстровано кілька механізмів, які сприяють загальній ефективності ЕХТ. Крім основного механізму збільшення проникності мембрани, що приводить до збільшення цитотоксичності лікарського засобу, спостерігається зниження кровотоку пухлини (судинний затвор) і викликає порушення судин у пухлинних утвореннях; також спостерігається посилена імунна відповідь. Таким чином, поєднання ЕХТ з імуностимулюючим підходом з використанням рекомбінантних цитокінів або плазмід, що кодують ці цитокіни, може дати можливість підвищити значимість потенційної терапії. [2]

Перше клінічне дослідження ЕХТ було опубліковано в 1991 році і продемонструвало здійсненність, безпеку і ефективність. Ці перші групи стимулювали Сполучені Штати, Словенія і Франція для виконання подальших клінічних досліджень, які потім були скомпільовані в спільному документі. Це було європейським проєктом та отримало назву Європейські стандарти операційних процедур по електрохіміотерапії (ESOPE). Засновані на кількох результатах клінічні дослідження були опубліковані в 2006 році і проаналізовані результати всіх опублікованих досліджень протягом 2012 року.

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						18
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

Аналіз даних підтвердив, що ефективність ЕХТ значно вище (понад 50%), ніж тільки введення блеоміцина або цисплатину. Загальна ефективність ЕХТ склала 84,1% об'єктивних відповідей (які включають як повні, так і часткові відповіді на лікування), і з них 59,4% були повними відповідями на лікування (які вказують на повну регресію пухлин після терапії) після однократного застосування ЕХТ. Однак процедуру можна повторити з аналогічною ефективністю. Кілька поточних досліджень ЕХТ націлені на пухлини на поверхні тіла, переважно меланоми, ураження товстої стінки, рецидиви раку грудей, рак голови і ший. Крім того, технологія також адаптується для лікування глибоко розташованих пухлин, таких як колоректальні пухлини, саркоми м'яких тканин, метастази мозку, кісток і печінки. В даний час ЕХТ використовується для лікування метастазів і первинних пухлин в більш ніж 130 онкологічних центрах в Європі і була включена до інших місцевих методів лікування пухлин. Крім того, ЕХТ також використовується у ветеринарній онкології для лікування метастазів, а також первинних пухлин. Успішне лікування первинного лікування пухлин за допомогою ЕХТ забезпечує хороші докази для переходу ЕХТ в лікування менш прогресуючих пухлин у людей. [2]

1.3 Електрохіміотерапія при шкіряних проявах раку

Шкірні метастази є видимою частиною метастатичного захворювання і тому можуть психологічно обтяжувати пацієнтів і викликати страждання. Шкірні метастази можуть викликати кровотечу, слиз, виділення або біль, і можуть виступати джерелом інфекції. Лікування шкірних метастазів зменшить або усуне ці симптоми і поліпшить якість життя. [5]

Існує багато різних способів лікування шкірних метастазів. Якщо шкірні метастази представлені як частина поліорганної хвороби, лікування зазвичай є системним протипухлинним. Якщо немає відповіді, або вони прогресують,

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						19
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

терапія повинна бути місцевою. Існують різні види місцевої терапії і серед них набуває все більшого значення ЕХТ. Інші можливості лікування в такому випадку:

- променева терапія, що доставляє іонізуюче випромінювання до шкірних метастазів;
- внутрішньорегіональна терапія, яка використовує введення протипухлинного засобу безпосередньо або в безпосередній близькості від шкірних метастазів;
- місцева терапія, при якій відбувається застосування протипухлинного засобу безпосередньо при метастазах в шкірі;
- фотодинамічна терапія використовує нетоксичне світло для активації фотосензитизатора, який застосовується місцево або внутрішньовенно;
- ізольована інфузія кінцівки або перфузія – це методи так званого «відключення» судин кінцівки та використання дуже високих концентрацій лікарського засобу, які в іншому випадку могли б викликати серйозні побічні ефекти. Іноді, коли захворювання громіздке, численне або з рясними кровотечами, проводиться ампутація. [5]

ЕХТ має численні переваги перед іншими місцевими методами лікування шкірних метастазів [7]:

- немає серйозної (3,4 клас) системної токсичності;
- можна проводити повторно кілька разів;
- після ЕХТ не з'являється виразок, а зазвичай шкірна пухлина регресує повільно, на поверхні вона покрита скоринкою;
- ефективний у багатьох виявлених злоякісних гістологій від значних (масивних) пухлин.

Хороші результати ЕХТ показує при лікуванні кровоточивих шкірних метастазів, які в іншому випадку слід лікувати шляхом ампутації кінцівки. Також може використовуватися для лікування численних шкірних метастазів і

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						20
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

для консолідації (об'єднання) метастазів після ізольованої перфузії кінцівок, які стійкі до лікування або розташовуються над обробленою областю. [5]

При виконанні електрохіміотерапії повинні бути прийняті різні рішення, такі як вибір хіміотерапевтичного препарату та шлях його введення, вибір електродів та типу анестезії [5].

Хіміотерапія та шляхи її введення. Блеоміцин і цисплатин використовуються в ЕХТ. Блеоміцин можна вводити як внутрішньопухлинно, так і внутрішньовенно в порівнянні з цисплатином, який можна вводити тільки внутрішньопухлинно. Рішення про лікування внутрішньовенно або внутрішньопухлинно ґрунтується на кількості і розташуванні шкірних метастазів, що підлягають лікуванню, розміри метастазів, а також перевага пацієнта. [5]

Внутрішньопухлинне введення переважає, коли в пацієнта є ураження невеликої кількості і є невеликими шкірними метастазами. Блеоміцин або цисплатин вводять в метастази в дозах, відповідних розміру метастазів. Більш високі дози можуть викликати більш високу ступінь некрозу та біль. [5]

Внутрішньовенне введення переважає, коли у пацієнтів є великі або багато маленьких шкірних метастаз. Тільки блеоміцин можна вводити внутрішньовенно. Відповідно до стандартних операційних процедур, імпульси слід вводити між 8 і 28 хвилинами після введення препарату, оскільки це часовий інтервал, коли відомо, що блеоміцин присутній в досить високій концентрації при внутрішньошкірних метастазах. Відповіді на лікування можна побачити тільки при проведенні процедури ЕХТ в проміжку часу до 35 хвилин після ін'єкції блеоміцину. [5]

Для пацієнтів в поганому стані або з поганою функцією легень іноді краще внутрішньопухлинне введення, хоча, виходячи з розміру або кількості уражень, зазвичай вибирають внутрішньовенне введення. Це робиться для того, щоб уникнути системних побічних ефектів і викликаной блеоміцином легеневої токсичності. [5]

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						21
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

Для ЕХТ при шкірних метастазах можна використовувати два основних типи електродів: неінвазивні пластинчасті електроди та інвазивні голчасті електроди. Доставка імпульсів викликає біль, тому процедуру необхідно проводити під анестезією: місцевою або загальною. [5]

Загальна анестезія краща для пацієнтів з множинними метастазами, великими метастазами, де необхідно багаторазове застосування імпульсу, якщо метастази прилягають до періоститу, або розташовані в чутливих областях, наприклад на обличчі і шкіри голови, також важливо враховувати бажання пацієнта. Місцева анестезія краща, коли у пацієнта спостерігається невелика кількість шкірних метастазів. Пацієнт буде відчувати скорочення м'язів під час застосування імпульсу і тому повинен бути проінформований перед кожним введенням імпульсу. [5]

Побічні ефекти від ЕХТ відносно невеликі і незначні. Одним з найбільш поширених побічних ефектів є мимовільне скорочення м'язів під час застосування імпульсу, що викликає неприємні відчуття, а також печіння шкіри при використанні пластинчастих електродів, легкий біль, що проходить, запалення в обробленій області, а також в рідких випадках спостерігаються некроз і виразка. Місцеві інфекції в обробленій області можуть спостерігатися і повинні лікуватися згідно з основними принципами, системні інфекції зустрічаються рідко. Також гіперпігментація при використанні блеоміцина, може виникнути в зоні, що оброблялася. Системні побічні ефекти, такі як нудота, в основному викликані внутрішньовенним введенням блеоміцина. Блеоміцин асоціюється з підвищеним ризиком легеневого фіброзу, і не слід перевищувати рекомендовані кумулятивні дози. [5]

Дослідження ESOPE оцінило рівень болю з використанням візуальної аналогової шкали (VAS): де 0 – біль відсутній, а 100 – найстрашніший біль. Пацієнти, які проходили лікування під місцевою анестезією, оцінювали процедуру за шкалою відразу після лікування і через 2 дні після лікування. Середній рівень болю відразу після лікування становив 35 (діапазон 0-100).

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						22
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

Через 2 дні середній рівень болю знизився до 20 (діапазон 0-70). Пацієнти, які проходили лікування з загальною анестезією, оцінювали тільки через 2 дні після лікування і повідомляли про середній рівень болю 10 (в діапазоні 0-45). При збільшенні використання ЕХТ стає очевидним, що більшість пацієнтів не відчують посилення болю після лікування, а лише мала підгрупа пацієнтів відчуває біль після лікування. Це було досліджено в 2015 році і показано, що факторами ризику для посилення болю при електрохіміотерапії є розмір метастазів, попереднє опромінення і високі значення струму під час лікування, а також сильний біль перед лікуванням. Біль також спостерігався частіше у пацієнтів з раком молочної залози і злоякісною меланомою у порівнянні з іншими онкохворими пацієнтами. З урахуванням вищевикладеного електрохіміотерапія в цілому є безпечним лікуванням, нормально переноситься і з легкими побічними ефектами. Тому лікування може також розглядатися в тих випадках, коли інші види лікування не допомогли, або коли пацієнти вважаються занадто слабкими, щоб отримати інші варіанти лікування, наприклад, через похилий вік. [5]

1.4 Стандарти виконання процедури лікування

Стандартний план при лікуванні методом ЕХТ онкологічних хворих складається з наступних етапів [6, 7].

1. Виявлення показань і протипоказань для застосування ЕХТ [6, 7]:

- перевірка ризиків з боку серцево-судинної системи (ЕКГ - в залежності від розташування пухлини);
- перевірка ризиків з боку сечовидільної системи;
- оцінка кількості та розмірів пухлинних вузликів;
- оцінка можливості застосування місцевої анестезії.

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						23
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

2. Визначення хіміопрепарату і методу його введення [6, 7]:

- перевірка реакції організму на вибраний хіміопрепарат (беоміцин або цисплатин);
- розрахунок концентрацій препарату, що вводиться для кожного з пухлинних вузлів;
- визначення внутрішньовенного або внутрішньопухлинного введення.

3. Вибір методу лікування.

Метод лікування та вид електроду залежить від «дерева рішень» (рис. 1.3).

4. Проведення процедури [6, 7]:

- спочатку проводиться знеболення, тобто анестезія, тип якої був обраний раніше;
- ін'єкція хіміопрепарату: вимірюється об'єм пухлинного вузла та розраховується доза хіміопрепарату для кожного та робиться ін'єкція;
- вибір типу електродів, пераметрів імпульсу та частоту;
- проведення електропорації пухлинних вузлів.

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						24
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

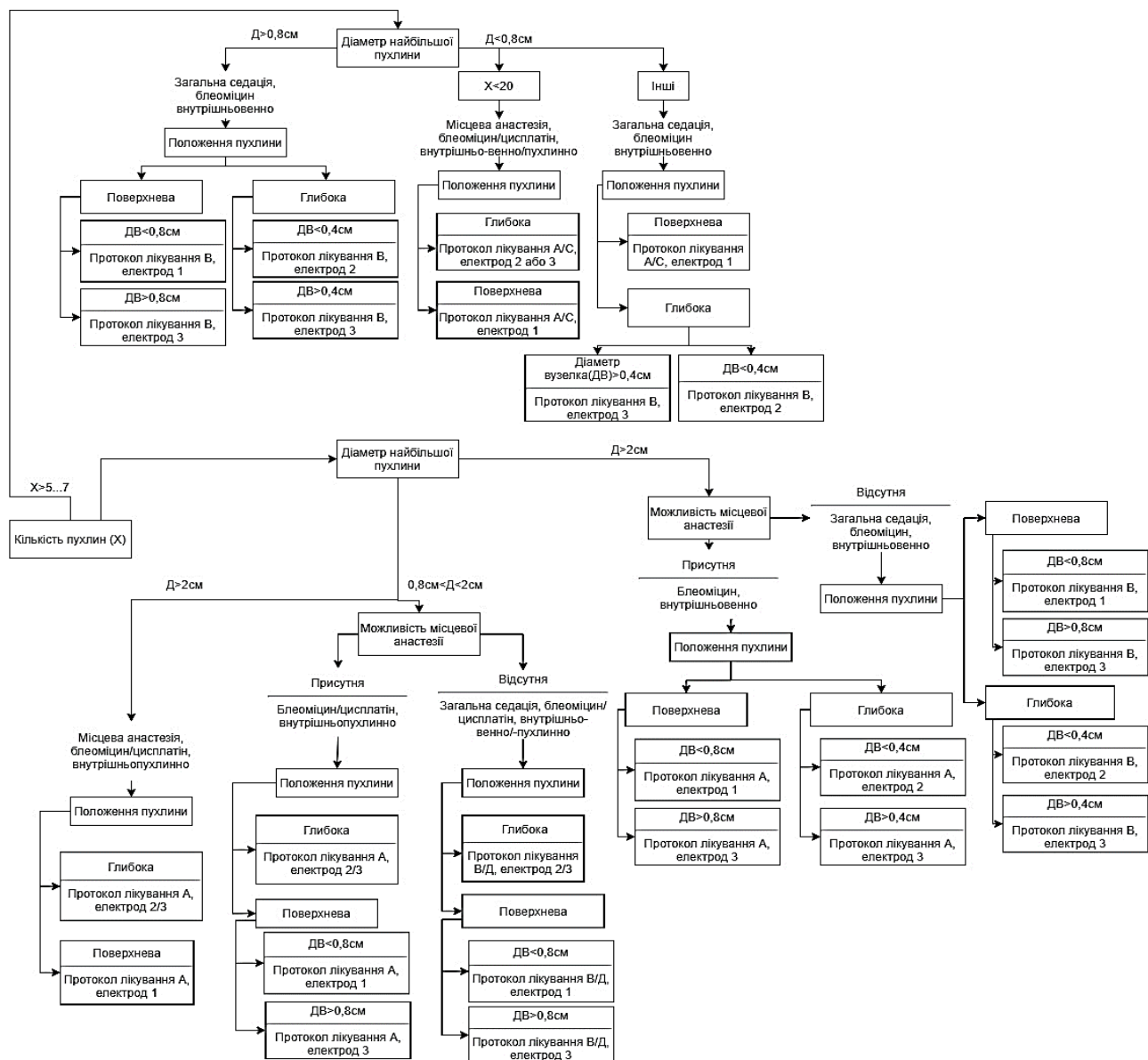


Рисунок 1.3 – Дерево рішень щодо методу лікування [6, 7]

5. Перевірка ефективності лікування

Залежно від рішення лікаря через 4 тижні або раніше після проведеного лікування в більшості випадків може бути визначена ефективність даного методу лікування завдяки задокументованим фотографіям, що були зроблені до проведення процедури Також розглядається потреба в повторному лікуванні. [6, 7]

Висновки до розділу 1

Електрохіміотерапія добре підходить для лікування шкірних метастазів і вже добре інтегрована в якості варіанту лікування в декількох центрах в Європі. Тому подальший розвиток має бути зосереджений не на тому, чи є вона ефективною, а на тому, коли вона оптимальна, для уточнення і вивчення різних аспектів якості життя і оцінки реакції, а також нових показів для клінічного використання. Маленькі метастази найлегше піддаються лікуванню. Якщо шкірні метастази продовжують прогресувати, незважаючи на різні системні методи лікування, пацієнти можуть бути спрямовані на ЕХТ замість того, щоб спочатку пройти кілька системних підходів. У майбутньому слід з'ясувати, чи можна інтегрувати ЕХТ на більш ранньому етапі в план лікування, якщо пацієнти страждають від шкірних метастазів. ЕХТ зберігає здорову тканину над пухлинної тканиною. Використання електрохіміотерапії для інших органів, крім шкіри, також вивчається.

ЕХТ, як лікування первинних злоякісних пухлин шкіри, достатньо успішне в якості альтернативи хірургічної резекції або ампутації.

Також було розглянуто стандартний план проведення процедури, та були проаналізовані його недоліки.

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						26
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИ ВПЛИВУ НА ОНКОЛОГІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

2.1 Апарати для лікування онкологічних захворювань методом електропорації

ЕХТ вже достатньо поширено використовується в Європейській клінічній практиці, та для її проведення вже були розроблені апарати, приклади яких знаходяться нижче.

1. «Cliniporator». Використовується при електропорації тканин та був запроваджений компанією IGEA.

Основними показаннями для використання цього апарату є [8]:

- місцеве лікування підшкірних і шкірних метастазів незалежно від їх джерела і від попередніх методів лікування;
- лікування локальних рецидивів пухлин шкіри;
- електропораційна генна терапія;
- електропорація тканин людини;
- електропорація клітинних культур і на тваринних моделях.

Дотримуючись цих вказівок щодо застосування і процедурам ESOPE (European Standard Procedures for Electrochemotherapy) «Cliniporator» був використаний для лікування поверхневих та внутрішніх пухлин, а також для проведення досліджень в галузі генної терапії [8].

«Cliniporator» складається з основного блоку та допоміжних частин [8]:

- розділ управління (у вигляді приставки), який складається з термінального ПК з сенсорним екраном;
- вбудований радіоприймач для автоматичного розпізнавання електродів, які можна використовувати з системою;
- блок живлення, який генерує імпульси.

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						27
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

Деякі аксесуари додаються в основний блок, як невід’ємна частина системи [8]:

- ручка, тобто кабель, який дозволяє апарату підключатись до деяких типів електродів;
- подвійна педаль управління, яка дозволяє генерувати та подавати електричні імпульси.

Зовнішній вигляд апарату зображено на рисунку 2.1, а складові описано в таблиці 2.1 [9].

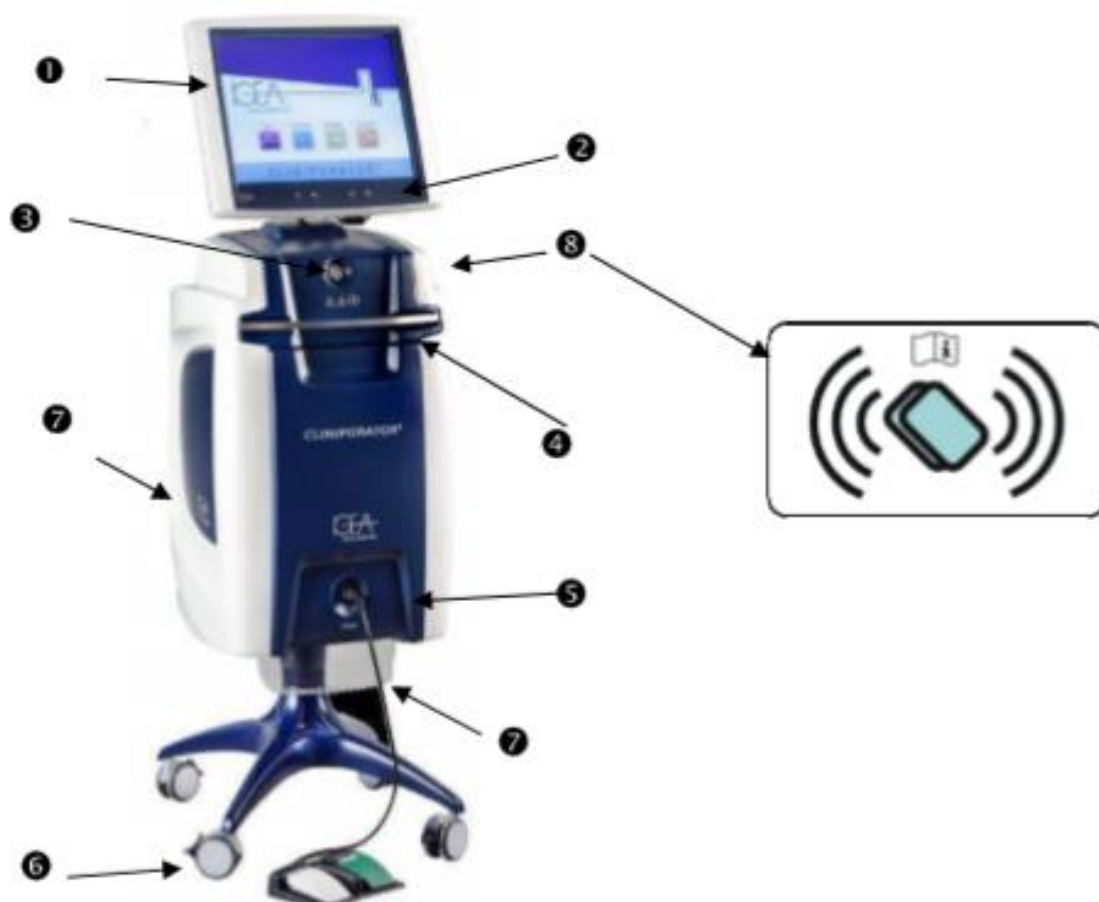


Рисунок 2.1 – Апарат CLiniporator EPS02

Таблиця 2.1 – Складові частини апарату CLiniporator EPS02

Позначення на рисунку	Компонент	Опис
1	2	3
1	Консоль, що регулюється та яка складається з панелі ПК с сенсорним екраном	Він відображає графічний інтерфейс та дозволяє оператору вводити данні та обирати елементи управління

Продовження таблиці 2.1

1	2	3
2	Кнопки управління дисплеєм та індикатор ввімкнення панелі ПК	Кнопки регулюють яскравість дисплея та рівень звука колонок консолі. Індикатор, розташований в центрі групи кнопок, вказує на те, що консоль увімкнена/вимкнена знаходиться в режимі очікування.
3	Вихідний роз'єм для підключення до ручки/електродів	Дозволяє підключити апарат до рукоятки і/або електродів
4	Рукоятка	Використовується для полегшення руху приладу
5	Роз'єм педалі, позначений надписом «Pedal»	Дозволяє підключити подвійну педаль управління для доставки лікування
6	Колеса з блокувальним важелем	Апарат оснащений 4-ма колесами, які полегшують його рух. Кожне колесо оснащене фіксуючим важелем який зупиняє колесо при опусканні
7	Передній та задній кармани	Передній карман може містити подвійну педаль, коли апарат не використовується, або потребує пересування. В задньому кармані може знаходити керівництво користувача
8	Радіоприймач	Антенa для автоматичної ідентифікації електрода знаходиться справа на пристрої. Користувач повинен тримати пакет з електродом поруч з цією частиною аби полегшити його використання.

Існує ще одна модель приладу «Cliniporator» – VITAE (рис. 2.2), яку було вдосконалено не тільки новими електродами, які можна використовувати під час хірургічного втручання, а ще й тим, що на панелі приладу є кнопка аварійної зупинки (на рисунку 2.2 позначено цифрою 1), при натисканні якої відключається електродний роз'єм. Таким чином, лікування, що проводилось може бути перервано без зняття електроду, що прикладений до пацієнта. Та енергія, що накопичена всередині енергоблоку, також розряджається. Пристрій не працює, доки кнопка, залишається заблокованою. Ця кнопка супроводжується світловим індикатором: якщо він світиться зеленим кольором, тоді пристрій може працювати та аварійна кнопка не натиснута, а якщо він світиться червоним кольором, тоді це означає, що кнопку екстреного ввімкнення натиснуто і прилад не працює. [10]



Рисунок 2.2 – Апарат CLiniporator VITAE

Ці два прилади працюють в двох режимах імпульсів, що подаються: імпульсів високої напруги та імпульси низької напруги. В таблиці 2.2 наведено максимальні та мінімальні значення для кожного параметру для першого режиму імпульсів високої напруги. Добуток кількості імпульсів на тривалість імпульсів повинно бути менше ніж 1000 мкс. [9,10]

Таблиця 2.2 – Технічні характеристики імпульсів високої напруги

Характеристика	Значення
Кількість імпульсів	1 – 10
Амплітуда імпульса	100 – 1000 В
Довжина імпульса	500 – 1000 мкс
Час наростання	< 2 мкс при 1000 В
Частота повторення імпульсів	1 – 5000Гц
Максимальний струм, що доставляється	20 А
Точність амплітуди імпульса	±5%
Точність імпульса	±2 мкс

В таблиці 2.3 представленні максимальні та мінімальні значення для кожного параметру при режимі імпульсів низької напруги. [9,10]

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						30
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

Таблиця 2.3 – Технічні характеристики імпульсів низької напруги

Характеристика	Значення
Кількість імпульсів	1 – 10
Амплітуда імпульса	20 – 200 В
Довжина імпульса	500 – 1000 мс
Пауза між імпульсами	1 – 2000 мс
Максимальний струм, що доставляється	5 А
Точність амплітуди імпульса	± 5%
Точність імпульса	± 1%
Пауза між імпульсами високої та низької напруги	1 – 2000 мс

Прилад повинен бути виготовлений тільки виробником IGEA, який знаходиться в Італії та відповідати назві «Cliniporator» та моделі EPS02 або VITAЕ. Кожна модель повинна відповідати технічним характеристикам, які представлені у таблиці 2.4. [9,10]

Таблиця 2.4 – Технічні характеристики апарату «Cliniporator»

Характеристика	Значення
Напруга головного вимикача	115/230 В змінного струму
Частота головного вимикача	50-60 Гц
Максимальна споживана потужність	160 ВА
Запобіжники	2 тип Т 2,5 А 250 В – 5 x 20 мм
Робочі умови:	
Кімнатна температура	10-40°C
Відносна вологість	30-75 %
Атмосферний тиск	700-1060 гПа
Умови транспортування та зберігання:	
Кімнатна температура	-20°C - 50°C
Відносна вологість	10-90 %
Атмосферний тиск	500-1060 гПа
Захист від електричних ризиків	Клас І
Рівень захисту	BF – захист від дефібрилятора
Проникнення рідини	IPX0 – немає спеціального захисту на пристрої, IPX8 – захист педалі
Класифікація медичних приладів	93/42/ЕЕС та 2007/47/ЕЕС
Учбовий клас	Іа
Розміри (ширина x довжина x висота)	46x65x156 см
Вага	52 кг
Кількість вихідних каналів	7
Інтервал переключення між кожною голчатою парою	< 60 мс
Максимальна енергія імпульса	20 Дж з імпульсами високої напруги, 200 Дж з імпульсами низької напруги

2. NanoKnife. Даний апарат використовується переважно під час хірургічного втручання для ефективнішого лікування онкологічних пухлин, які знаходяться в м'яких тканинах або черевній порожнині, наприклад, рак товстого/тонкого кишківника.

Система NanoKnife з шістьма виходами призначена для хірургічної абляції м'яких тканин. Вона передає нетеплову енергію від генератора до електродів, що розташовані в цільовій області. Електроди працюють в двополюсному режимі роботи та до шести електродів можуть бути розміщені на фіксованій відстані один від одного в м'яких тканинах для створення двополюсних конфігурацій електродів. Система складається з кількох компонентів. Першим з компонентів є генератор, який повинен знаходитись за межами стерильної зони. Другим компонентом системи NanoKnife є ножний перемикач для генератора. Він підключається до генератора і також працює зовні стерильного поля. Останній компонент системи NanoKnife – одноразовий електрод. Електроди працюють в стерильній області, вони запаковані та є стерильними. Система NanoKnife має шість виходів датчика, які дозволяють користувачам підключати до шести електродів одночасно. Тільки одна пара може працювати одночасно. [11]

Складові зовнішнього вигляду верхньої панелі апарату описано в таблиці 2.5 та зображено на рисунку 2.3 [11].

Таблиця 2.5 – Складові частини апарату NanoKnife

Позначення на рисунку	Складова частина	Опис
1	ЖК дисплей	Відображає графічний інтерфейс користувача
2	Дисплей управління	Регулює налаштування дисплею
3	Клавіатура	Слугує для вводу даних та взаємодії з генератором
4	Індикатори	Показує поточний стан генератора
5	Піддон	Надає місце для необхідного обладнання
6	Бокові кишень	Розроблені в якості контейнера для педалі, електродів та інших аксесуарів
7	Гальма передніх коліс	Кожне переднє колесо оснащено важелем для зупинки колеса, опущений важіль зупиняє колесо, піднятий важіль звільняє колесо



Рисунок 2.3 – Система NanoKnife

Зовнішній вигляд нижньої панелі апарату зображено на рисунку 2.4, а її складові описано в таблиці 2.6 [11].



Рисунок 2.4 – Нижня панель апарату NanoKnife

Таблиця 2.6 – Складові частини нижньої панелі апарату NanoKnife

Позначення на рисунок	Складова частина	Опис
1	Шість електродних роз'ємів	Призначені для підключення потрібної кількості електродів
2	Червона кнопка «Stop» позначена поміткою «STOP»	При натисканні внутрішньо від'єднує роз'єми електродів, що дозволяє перервати процедуру не виймаючи електроди з пацієнта. Накопичена енергія розряджається.
3	Індикатор стану кнопки «Stop»	Коли він світиться, позначає що кнопка не натиснута і що процедуру можна почати. А якщо, індикатор не світиться, тоді кнопка натиснута та пристрій знаходиться в безпечному режимі.
4	Роз'єм педалі, позначений написом «Input Pedal»	З'єднання для подвійної спускової педалі.

Прилад повинен бути виготовлений тільки виробником Angio Dynamics, який знаходиться в США (Нью-Йорк) та відповідати моделі генератора HVP01. Прилад, що розглядався вище повинен відповідати технічним характеристикам, представленим у таблиці 2.7. [11]

Таблиця 2.7 – Технічні характеристики системи Nanoknife

Характеристика	Значення
1	2
Основна напруга	100-240 В змінного струму
Основна частота	50/60 Гц
Максимальна вхідна потужність	280 ВА
Запобіжники	тип Т 4 А 250 В – 5 x 20 мм
Робочі умови:	
Кімнатна температура	10-40°C
Відносна вологість	30-75 %
Атмосферний тиск	700-1060 гПа
Умови транспортування та зберігання:	
Температура приміщення	-20°C - 60°C
Відносна вологість	10-90 %
Атмосферний тиск	500-1060 гПа
Захист від електричних ризиків	Клас I
Рівень захисту	ВФ прикладна частина
Проникнення рідини	IPX0 – немає спеціального захисту на пристрої, IPX8 – захист ногоного перемикача
Класифікація медичних приладів	93/42/ЕЕС
Учбовий клас	ІІб
Розміри (ширина x довжина x висота)	56x68x149 см

Продовження таблиці 2.7

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						34
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

1	2
Вага	66 кг
Кількість виходів датчика	1-6
Кількість імпульсів(для кожної пари електродів)	10-100
Амплітуда імпульсу	500-3000 В
Довжина імпульсу	20-100 мкс
Імпульсний інтервал, не синхронізація	240 млн ⁻¹ , 250 мс/3,5 с кожного 10-го імпульсу 90 млн ⁻¹ 670 мс/3,5 с кожного 10-го імпульсу
Імпульсний інтервал, синхронізація	ЕКГ, інтервал варіюється в залежності від частоти серцевих скорочень
Максимальна енергія за імпульс	15 Дж
Сховище енергії (між перезарядками)	Мінімум 100 мкФ
Точність амплітуди імпульсу	± 5%
Точність імпульсу	± 2 мкс або ± 2 % (в залежності від того, що більше)
Максимальний струм	50 А

Через те, що процедура ЕХТ в ветеринарній практиці застосовується все частіше існує декілька апаратів, що призначені саме для ветеринарних клінік. Кілька з них представлені нижче.

1. ELECTROvet модель S13 – це один з перших апаратів для ЕХТ, призначений для ветеринарного ринку для лікування раку шкіри та слизових оболонок у тварин (рис. 2.5) [12].



Рисунок 2.5 – Апарат ELECTROvet S13

Апарат призначений для таких видів тварин: котів, собак та коней. Пухлини, які можна лікувати: саркоїди, меланома, плоскоклітинний рак, пухлина Стікера, фібросаркома та рак молочної залози. [12]

ELECTROvet S13 складається з [12]:

- генератора електричних імпульсів (на рис. 2.5 позначено цифрою 1);
- програмне забезпечення та сенсорний екран для управління пристроєм;
- тримач електрода з кнопкою та кабелем, підключеним до генератора;
- з'ємний L-подібний електрод (на рис. 2.5 позначено цифрою 3);
- ножний перемикач (на рис. 2.5 позначено цифрою 2).

Генератор імпульсів має внутрішній конденсатор, який видає напругу від 0 до 1350 В. Після зарядки конденсатора пристрій генерує імпульси з затвердженими параметрами ESOPE (Європейські стандартні робочі процедури електрохіміотерапії). [12]

Для того аби зв'язуватись з користувачем прилад має такі складові [12]:

- USB-порт, який призначений для поновлення програмного забезпечення та передачі даних;
- сенсорний екран, за допомогою якого зручно та стерильно управляти пристроєм (на рис. 2.5 позначено цифрою 4);
- порт Ethernet, що призначений для підключення до мережі для онлайн-обслуговування;
- контурна ручка для переносу камери.

Також є попередня модель цього апарату ELECTROvet EZ, яка є більш компактною в використанні (рис. 2.6) та складається з [13]:

- електричного генератору імпульсів (на рис. 2.6 позначено цифрою 8);
- програмного забезпечення, що дозволяє змінювати параметри електричних імпульсів;
- багаторазового електрода (на рис. 2.6 позначено цифрою 6);

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						36
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

- електроду, який можна піддавати очищенню автоклавуванням (на рис. 2.6 позначено цифрою 5);
- пристрій управляється подвійним ножним перемикачем (на рис. 2.6 позначено цифрою 7).

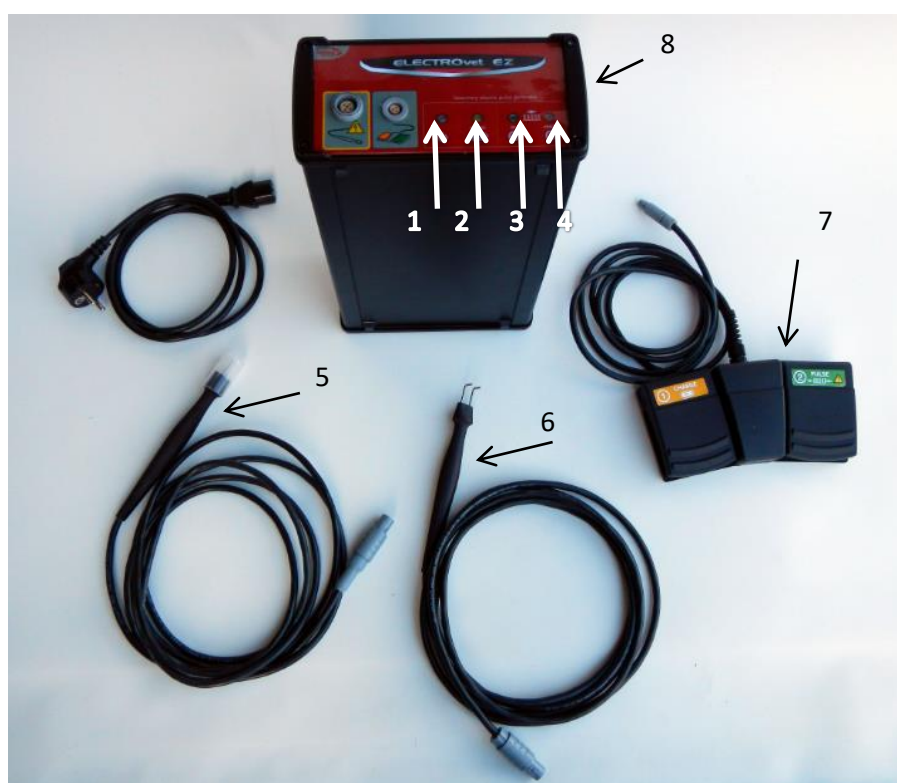


Рисунок 2.6 – Апарат ELECTROvet EZ

Для зручного керування цим апаратом є такі складові [13]:

- USB-порт, що призначений для зміни програмного забезпечення для електричних імпульсів;
- 1 синій світлодіод, який показує, що пристрій ввімкнено (на рис. 2.6 позначено цифрою 1);
- 1 зелений світлодіод, який показує, що електричні імпульси були доставлені правильно (на рис. 2.6 позначено цифрою 2);
- 1 оранжевий світлодіод, який показує, що відбувається процес зарядки конденсатора (на рис. 2.6 позначено цифрою 3);

– 1 червоний світлодіод, який показує, що неправильно відбувається подача імпульсу (на рис. 2.6 позначено цифрою 4).

2. OnkoDisruptor® є провідним брендом у ветеринарній електропорації, за якістю, надійністю і результатами. OnkoDisruptor® використовується ветеринарними онкологами у всьому світі, а також у великих університетах і науково-дослідних центрах на міжнародному рівні. Згадки зустрічаються в наукових публікаціях по електрохіміотерапії ЕСТ і Джин електротерапії EGT. Даний апарат використовується для ветеринарної електрохіміотерапії у домашніх тварин, коней, екзотичних і лабораторних тварин з онкологічними захворюваннями будь-якої природи. Цей апарат повинен використовуватися виключно під наглядом кваліфікованого ветеринарного лікаря і за його призначенням. [14]

Електропоратор моделі OnkoDisruptor® EXP-Vet для ветеринарної електрохіміотерапії призначений для забезпечення ветеринарним онкологам максимальної адаптованості у всіх випадках, що підлягають лікуванню ЕХТ. Апарат може використовуватися для всіх видів процедур: зовнішнього лікування, підшкірного і глибокого або під ультразвуковим контролем. Безпечний, завдяки функції максимального струму з блоком доставки і звуковим попередженням в разі надпровідності обробленої тканини. Портативний, завдяки роботі від батареї і невеликій вазі. Модель OnkoDisruptor® EXP-Vet (рис. 2.7) використовується тільки для оберненої електропорації та хіміотерапії та повинна відповідати технічним характеристикам, що представлені в таблиці 2.8. [14]



Рисунок 2.7 - Апарат OnkoDisruptor® EXP-Vet

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						38
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

Таблиця 2.8– Технічні характеристики апарату OnkoDisruptor® EXP-Vet

Характеристика	Значення
Тип хвилі	Двохфазний 50 + 50 мкс
Послідовність імпульсів	8 імпульсів по 100 мкс
Максимальна сила струму	5 А
Діапазон напруг	300-1500 В
Регулювання напруги	± 50 В
Джерело живлення	Акумуляторна батарея 12 В
Строк служби батареї	100 імпульсів, 1300 В
Час підзарядки батареї	12 годин
Вид дисплею	OLED
Зарядний пристрій	На вході: 100-240 В змінного струму 60/50 Гц, 300 мА. На виході: 24 В, 500 мА, 12 ВА
Підключення до ПК	USB-вхід
Розміри(ширина x довжина x висота)	340x270x120 мм
Вага	5,5 кг

Панель управління цього пристрою має такі індикації: прилад готовий, помилка та заряд акумулятора. Прилад потрібно використовувати разом із прикладною деталлю – ручкою з електродами. На рисунку 2.8 вона представлена з двома типами електродів з нержавіючої сталі: 1 пластинчастий електрод, для обробки поверхневих уражень, довжиною 60 мм, 2 - електрод з двома голками, які екрановані та оброблені ізолюючою смолою, довжиною 45 мм, для використання при підшкірних ураженнях. [14]



Рисунок 2.8 – Ручка з електродами апарату OnkoDisruptor® EXP-Vet

2.2 Огляд існуючих ручок з електродами апаратів для електрохіміотерапії та способи їх дії на пацієнта

З огляду на існуючі апарати, що застосовуються для лікування ЕХТ в клінічній практиці було обрано найпоширеніший апарат «Cliniporator» для огляду його обладнання та для подальшої розробки інструменту для електропорації та хіміотерапії.

Апарат для проведення процедури ЕХТ повинен використовуватися разом з прикладною деталлю, схваленої виробником. Одноразові стерильні електроди для електропораторів є зовнішніми медичними пристроями, спеціально розробленими в якості прикладних частин до апаратів, для клінічного використання. Електроди є самостійними медичними приладами, які можна придбати окремо і забезпечити власними інструкціями по застосуванню. [9]

Деякі електроди необхідно підключати до апаратів за допомогою ручки-аксесуара, що поставляється разом з ним. Є дві моделі ручки: синя і зелена. Вони обидві призначені для багаторазового використання і для різних пацієнтів, а також їх можна стерилізувати з використанням методів, які застосовуються для медичної апаратури. Дві моделі можуть бути ідентифіковані за кольором їх ручки, яка відповідає їх іменами, і по конфігурації електричних контактів, розміщених на кінці ручки (рис. 2.9). [9]



а)



б)

Рисунок 2.9 – Види ручок: а) синя, б) зелена.

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						40
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		


Кожен електрод може бути підключений тільки до однієї з двох моделей рукоятки, відповідно до інструкції конкретного електрода. Інші моделі електродів не потребують з'єднання з апаратом через ручку, а одразу представляють собою ручку з електродами, які є незмінними [9]. Всі електроди є одноразовими, тобто кожен електрод можна використовувати тільки для одного пацієнта протягом одного сеансу лікування.

Електрод слід вибрати відповідно до типу лікування електрохіміотерапії або електрогеннотерапії, та за розміром уражень або їх станом [9]:

- голчасті електроди шестикутної форми – використовуються для лікування великих і глибоких уражень;
- голчасті електроди з паралельними рядами – використовуються для лікування дрібних і глибоких уражень;
- пластинчастий електрод, який складається з двох пластин з нержавіючої сталі – може використовуватися для лікування поверхневих ушкоджень, не проникаючи в шкіру;
- наперсткові електроди – використовуються для лікування уражень в невеликих анатомічних порожнинах.

Загальний опис електродів, які можна використовувати, приведено в таблиці 2.9 [9, 15].

Таблиця 2.9 – Види електродів.

Типи одноразового стерильного електрода	Зовнішній вигляд	Опис
1	2	3
Гексагональні голчасті електроди		Електрод з голками в шестикутній конфігурації. Різні моделі розрізняються по довжині голки і наявності частково ізольованих голок. Використовуються тільки із зеленою ручкою і тільки для лікування ЕХТ.

Продовження таблиці 2.9

1	2	3
Лінійні голчасті електроди		Електрод з голками в лінійній конфігурації. Різні моделі відрізняються по довжині голки. Використовується тільки з синьою ручкою. Тільки для ЕХТ, деякі моделі можна і для електрогенної терапії.
Пластинчасті електроди		Електрод з пластинами в лінійній конфігурації. Належить для використання з синьою ручкою. Тільки для лікування ЕХТ.
Наперсткові електроди		Електрод в різних моделях, які розрізняються по ортогональному або повздовжньому положенні голки щодо наперстка та по довжині. Тільки для лікування ЕХТ.
Регульовані гексагональні голчасті електроди		Електроди з голками в шестикутній конфігурації з регульованою довжиною з кроком в 5 мм. Різні моделі відрізняються по довжині голки і наявності частково ізольованих голок. Тільки для лікування ЕХТ.
Регульовані лінійні голчасті електроди		Електроди з голками в лінійній конфігурації з регульованою довжиною кроком в 5 мм. Різні моделі відрізняються по довжині голки і наявності частково ізольованих голок. Тільки для лікування ЕХТ.

Як можна побачити в таблиці, всі ці електроди можна застосовувати лише після введення хіміопрепарату. А якщо в їх функціонал додати ще функцію введення терапевтичного хіміопрепарату, тоді проведення процедури значно полегшиться та пришвидшиться, що дійсно допоможе лікарям та пацієнту.

Висновки до розділу 2

Було розглянуто декілька типів апаратів для проведення електрохіміотерапії та їх технічні характеристики для лікування онкологічних захворювань методом ЕХТ для застосування в клінічній та ветеринарній практиках.

Було розглянуто яке обладнання наразі поширено використовується в медичних закладах, а саме розглядалися ручки з електродами для апарату електрохіміотерапії. Також було проаналізовано, як саме потрібно змоделювати роботу майбутнього інструменту аби пришвидшити проведення самої процедури. Та згідно цього було визначено майбутній функціонал та метод роботи ручки з електродами, що розробляється.

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						43
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

РОЗДІЛ 3

МОДЕЛЮВАННЯ ТА ПРОЕКТУВАННЯ РУЧКИ З ЕЛЕКТРОДОМ

3.1 Спосіб дії ручки, що розробляється

Майбутня ручка може бути застосовувана тільки для тих методів лікування електрохіміотерапію, що включають в себе внутрішньопухлинне введення хіміопрепарату саме в пухлинний вузол.

Виходячи з цього майбутня ручка повинна виконувати одразу 2 функції, а саме: введення хіміопрепарату підшкірно та проведення електропорації.

Спосіб дії саме процедури електропорації, залишається незмінним, але для того, щоб ручка виконувала функцію подачі хіміопрепарату був розроблений внутрішній механізм, який працює за методом пневматичного циліндру. Він працює наступним чином (рис. 3.1): в отвір (1) вливається препарат, поршень пересувається так, як показано стрілкою, завдяки тому, що в отвір (2) нагнітається тиск, та через носик з під'єднаною голкою, що розташована під кутом 45° (зображено синьою стрілкою), вливається хіміопрепарат всередину пухлини. Кут у 45° обрано тому, що лише під таким кутом робиться підшкірна ін'єкція при ЕХТ [16]. Отвори (1 та 2) повинні бути герметично пов'язані з поршнем для того, щоб зайве повітря не потрапляло в діючий механізм.

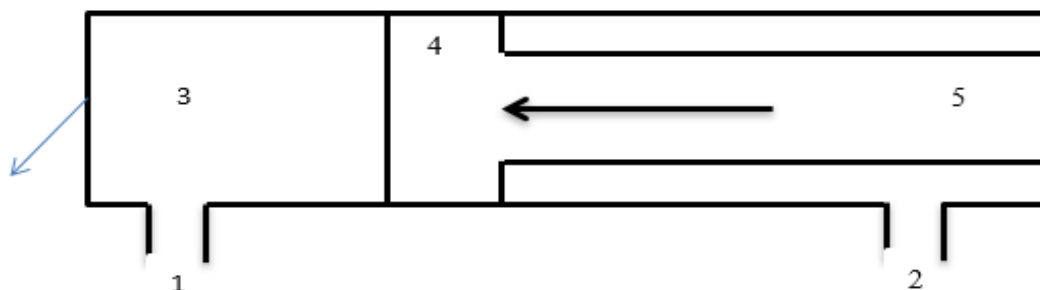


Рисунок 3.1 – Схематичне зображення механізму

Для того, щоб тиск потрапляв в механізм, потрібен шланг з діаметром 6 мм та електрозаслонка, яка буде відкриватися на заданий програмою час.

					БМ62.02.2505.1191	Лист
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		44

Шланг для з'єднання ручки з балоном, що нагнітає тиск, повинен відповідати технічним характеристикам для шлангу згідно ДЕСТ 9356-75, що представлені в таблиці 3.1 [17].

Таблиця 3.1 – Технічні характеристики шлангу

Характеристика	Значення
Клас згідно ГОСТУ	III
Внутрішній діаметр	6 мм
Зовнішній діаметр	13 мм
Робочий тиск шлангу	20 атм (2 МПа)
Колір зовнішнього шару	Синій або чорний з синьою полосою
Температура працездатності	Від -35 °С до +70 °С

В якості електрозаслонки, можна обрати соленоїдний клапан, що працює в залежності від часу, який обчислює програма. Клапан повинен відповідати технічним характеристикам, що представлені в таблиці 3.2 [18].

Таблиця 3.2 – Технічні характеристики соленоїдного клапану

Характеристика	Значення
Фланцеве з'єднання	Фланець KF DN 16 або штуцер DN 6/10 мм
Швидкість натікання	1×10^{-5} мбар л/с
Максимальна температура газу	80 °С
Максимальна частота включення	120 включень/хв
Довжина кабелю	2 м
Довжина між кріпленням	100 мм

Також до отвору (2), який зображено на рисунку 3.1, для забезпечення герметичності потрібен штуцер, який також буде відповідати технічним характеристикам наведеним в таблиці 3.3 [19].

Таблиця 3.3 – Технічні характеристики штуцера

Характеристика	Значення
Діаметр кріплення для шлангу	6 мм
Загальна довжина	22,5 мм
Різьба для кріплення до ручки	1/4"

В якості балону з тиском можна обрати будь-який балон, навіть з киснем, який є в кожному медичному закладі.

Резервуар для ліків на рисунку 3.1 позначено цифрою 3, розрахований на 5 мл препарату. Цифрами 4 та 5 відповідно позначено поршень та шток. Тиск до отвору (2) подається із зовнішнього балону зі стисненим повітрям та надає зусилля 1 кг, що приблизно 60 кПа тиску для того, щоб поршень видавав на

голку стільки препарату, скільки потрібно для кожної пухлини. Для цього необхідно розрахувати час роботи електрозаслонки, яка ставиться на балон з повітрям.

3.2 Розробка креслення обладнання

Для того аби розробити креслення необхідно було обрати прототипи аби розрахувати всі розміри.

За прототип було обрано існуючу ручку для підключення електродів та насадка з пластинчастими електродами, а для внутрішнього механізму – ін'єкційний одноразовий шприц на 5 мл.

Розміри, що були взяті з ручки та насадки [20]:

- зовнішній діаметр – 25 мм;
- довжина ручки – 120 мм;
- відстань між електродами – 10 мм;
- довжина електродів – 30 мм;
- ширина пластинчастого електроду – 10 мм;
- ширина роз'єму для проводу – 4 мм.

Внутрішній механізм – це пневматичний поршень. Його розміри, які взяті у прототипі:

- довжина ходу поршня – 55 мм;
- діаметр штоку поршня – 5 мм;
- діаметр поршня – 15 мм;
- довжина носика для під'єднання голки – 12 мм;
- зовнішній діаметр носика – 4 мм;
- внутрішній діаметр носика – 2 мм;
- товщина стінок – 1 мм.

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						46
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

Креслення ручки спроектовано у програмному середовищі Autodesk AutoCAD2019 та зображено на рисунку 3.2. На ньому зображено всі складові частини та позначені усі матеріали.

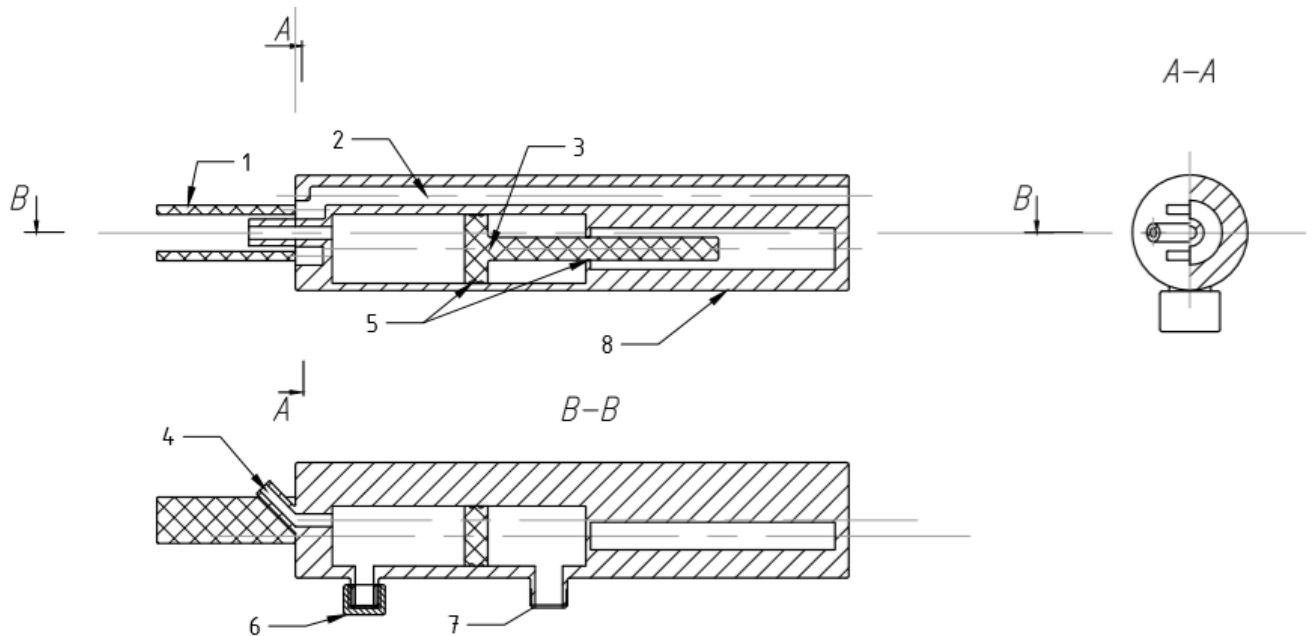


Рисунок 3.2 – Креслення змінної ручки з електродами з позначенням складових частин.

На рисунку 3.2 показано ручку в 3 видах: спереду (позначено літерою А), в розрізі посередині збоку та зверху (позначено літерою В). Складові частини ручки з електродами, що розробляється:

1 – електроди, що передають імпульси до ділянки, яка потребує лікування;

2 – ділянка, в якій будуть знаходитись кабелі, що передають імпульс до електродів. Розміри цього так званого кабелопроходу, були розраховані з урахуванням того, щоб струмопровідні частини не зіткалися з механічною частиною ручки та були ізольовані від потрапляння рідини;

3 – поршень (внутрішній механізм), розміри якого зазначенні вище. Зі сторони штоку поршня є вільний простір, щоб не заважати руху поршня під час роботи;

4 – носик для під'єднання голки, який огинає кабель, щоб не заважати механізму ближче до краю самої ручки;

5 – спеціальні виїмки, які призначені для забезпечення більш герметичного руху поршня та усунення небажаних люфтів завдяки гумовим вставкам в ручці на поршні та на його кріпленні. Розміри виїмок не перевищують 1 мм, бо виступають як допоміжні засоби;

6 – отвір для подачі лікарського засобу в механізм з кришкою, яка також слугує для того, щоб забезпечити герметизацію та випадкове виливання рідини з механізму. Розміри цього отвору розраховувались з того, аби препарат можна було вливати з шприца без зайвих витрат лікарського засобу та потрапляння повітря в механізм;

7 – отвір для під'єднання за допомогою штуцера шланга для подачі тиску, що забезпечує роботу внутрішнього механізму;

8 – корпус усієї ручки.

Рухома частина поршня та електроди виготовленні із медичної нержавіючої сталі AISI 316 та на кресленні позначені штриховкою в клітинку. Сам корпус ручки виготовлений з АВС-пластику та на кресленні позначено штриховкою направленою праворуч, а кришка для закриття отвору для подачі препарату в механізм з поліетилену високої міцності, що на кресленні позначено штриховкою напрямленою ліворуч. Креслення з позначеними розмірами представлено у додатку А.

3.3 Розробка зовнішнього вигляду ручки з електродом

Ручка, що розробляється, призначена для тих методів лікування, при яких застосовується внутрішньопухлинне введення препарату хіміотерапії. Зовні вона виглядає так само, як і попередні моделі одноразових ручок з електродами,

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						48
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

але в середині в неї є носик для під'єднання голки для введення препарату в пухлину, що прискорює проведення процедури ЕХТ.

Розробка зовнішнього вигляду була заснована на тому, аби зовні вона суттєво не відрізнялася від існуючих аналогів та не змінювався функціонал електродів, а лише додавався елемент, на який необхідно під'єднати голку та використовувати в роботі. Був розроблений алгоритм роботи з цією ручкою, який зображений на рисунку 3.3.

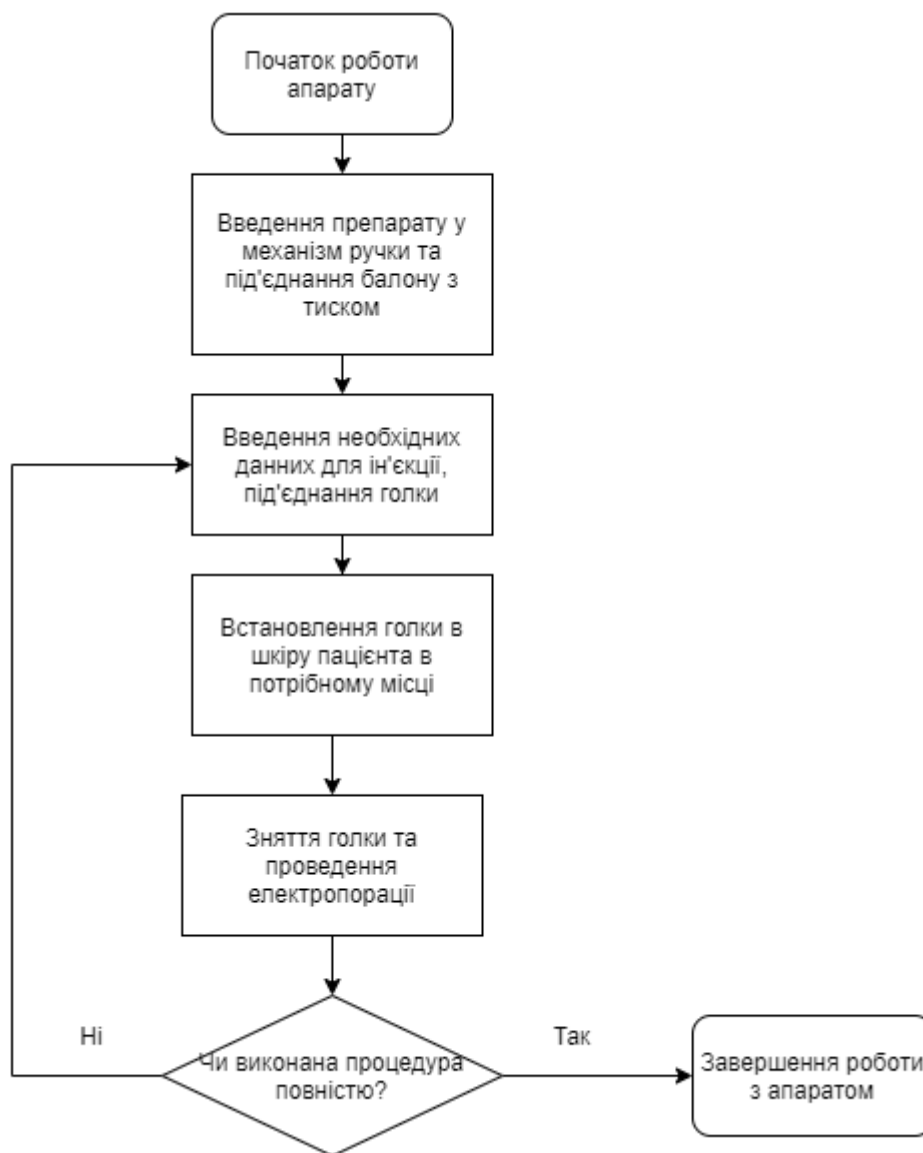


Рисунок 3.3 – Алгоритм роботи з ручкою

До зовнішнього та внутрішнього вигляду ручки входять наступні елементи: кабелі для електродів, пневмонічний поршень, отвір для підключення

балону з тиском, електроди, голки, які розташовані під кутом 45°, та отвір для введення препарату.

Тривимірний зовнішній вигляд ручки, розроблений в середовищі SolidWorks, зображено на рисунку 3.4. Фіолетовий колір було обрано, виходячи з того, аби він відрізнявся від вже існуючих кольорів (блакитний, зелений, синій та білий). А також аби підтримувалось колірне рішення апаратів, що застосовуються при виконанні процедури ЕХТ. Світлий відтінок було обрано виходячи з психології кольоросприйняття, він символізує заспокоєння та позитивні емоції, що важливо для пацієнта, який має шкіряні прояви онкологічних захворювань [21].

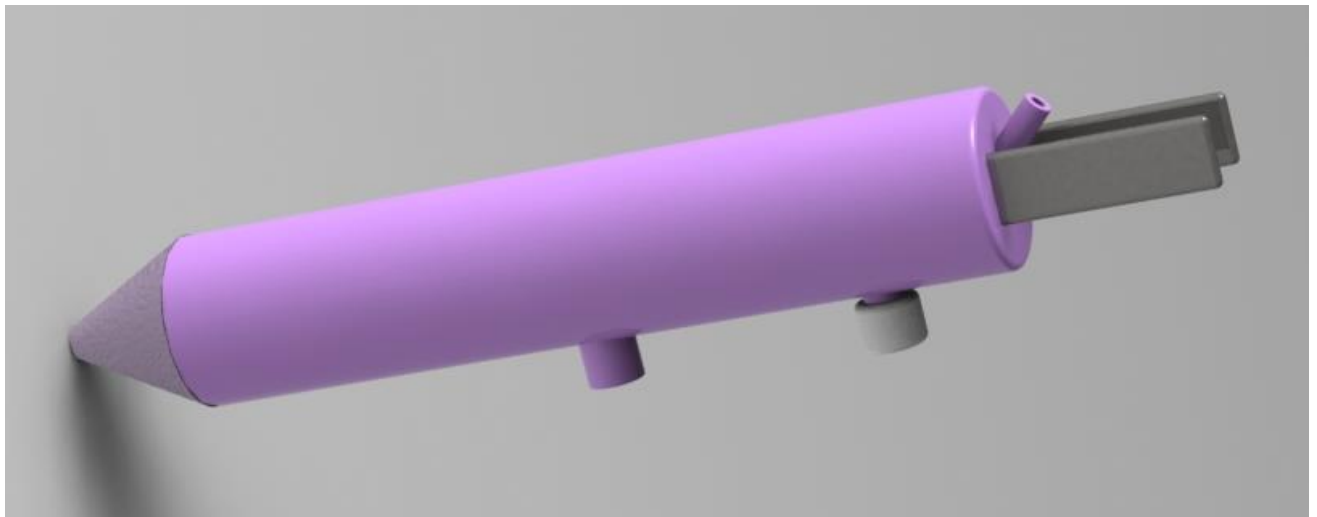


Рисунок 3.4 – Тривимірний зовнішній вигляд розробленої ручки

3.4 Розробка програмного коду для роботи ручки

Для роботи внутрішнього механізму необхідно розрахувати час роботи електрозаслонки, яка ставиться на балон з повітрям, тобто визначити час роботи поршня. Це можна зробити за формулою [22]:

$$t = \frac{l}{v}, \quad (3.1)$$

де l – довжина ходу поршня,

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						50
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

v – швидкість руху поршня.

Щоб розрахувати довжину ходу та швидкість руху необхідно розрахувати витрату рідини, що знаходиться в середині поршня. Вона залежить лише від дози препарату, що потрібно ввести в пухлину.

Доза препарату (біоміцину або цисплатину) залежить від об'єму пухлини як зображено в таблиці 3.4 [6, 7].

Таблиця 3.4 – Доза хіміопрепаратів

Об'єм пухлини, V	$V < 0,5 \text{ см}^3$	$0,5 \text{ см}^3 \leq V < 1 \text{ см}^3$	$V \geq 1 \text{ см}^3$
Доза блеоміцину, з концентрацією $1000 \frac{\text{IU}}{\text{мл}}$	1 мл (1000 IU)/ см^3 пухлини	0,5 мл (500 IU)/ см^3 пухлини	0,25 мл (250 IU)/ см^3 пухлини
Доза цисплатину, з концентрацією 2 мг/мл	1 мл (2 мг)/ см^3 пухлини	0,5 мл (1 мг)/ см^3 пухлини	0,25 мл (0,5 мг)/ см^3 пухлини

Об'єм пухлини визначається за формулою [10, 11]:

$$V = \frac{a \cdot b^2 \cdot \pi}{6}, \quad (3.2)$$

де a – довжина пухлини,

b – ширина пухлини.

Виходячи з таблиці 3.1 та формули 3.2 можна розрахувати дозу препарату для конкретного пухлевого вузла в залежності від об'єму пухлини:

$$V_{\Pi} = V \cdot d, \quad (3.3)$$

де d – доза препарату.

Отже, тоді витрата рідини знаходиться за формулою:

$$Q = \frac{V_{\Pi}}{t_{\text{в}}}, \quad (3.4)$$

де V_{Π} – доза препарату для конкретної пухлини,

$t_{\text{в}}$ – час введення препарату.

Тоді розрахуємо довжину ходу за формулою:

$$l = V_{\Pi} \cdot L, \quad (3.5)$$

де L – довжина, яка розрахована на 1 мл рідини.

І також знайдемо швидкість руху поршня за формулою [22]:

$$v = \frac{Q}{\pi(D^2 - d^2)/4}, \quad (3.6)$$

де D - ширина поршня,

d – ширина штоку.

Отже, тепер можна визначити час роботи поршня за формулою 3.1.

Розрахований час можна виставити як таймер зворотного відліку, зробити так звану «ін'єкцію» хіміопрепарату та далі проводити процедуру EХТ.

Весь цей процес можна зробити програмно та реалізувати його в програмному середовищі NI LabVIEW, в якому і було написано програму для більшості апаратів для електрохіміотерапії [9]. Тому не потрібно буде переробляти вихідну програму для того, щоб вона синхронно працювала з початковою, а лише була модулем, що підключається.

Програма буде працювати за алгоритмом, який представлено на блок-схемі (рис. 3.5).

Програмний код реалізовано у середовищі NI LabVIEW (рис. 3.6-3.6).

На першому етапі програми (рис. 3.6) вводяться усі дані, що потрібні для проведення процедури: довжина та ширина пухлини, кількість препарату, що знаходиться в механізмі, який препарат обрано для лікування. Також розраховується об'єм пухлини та об'єм ліків для окремої пухлини залежно від її об'єму, також розраховуються дані, які потрібні для визначення часу роботи.

На другому етапі (рис. 3.7) значення часу, що розраховано на першому етапі, подається на підпрограму таймера, та відраховує потрібний час. Таймер починає свою роботу після того, як лікар буде готовий до процедури та запустить відлік часу. Також на цьому етапі відслідковується чи достатньо кількості ліків в механізмі для продовження лікування.

На третьому етапі (рис. 3.8) перевіряється наявність препарату в механізмі: якщо він закінчився, то програма повідомляє користувача, а якщо препарату ще достатньо – програма виводить ту кількість препарату, що залишилась в механізмі.

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						52
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

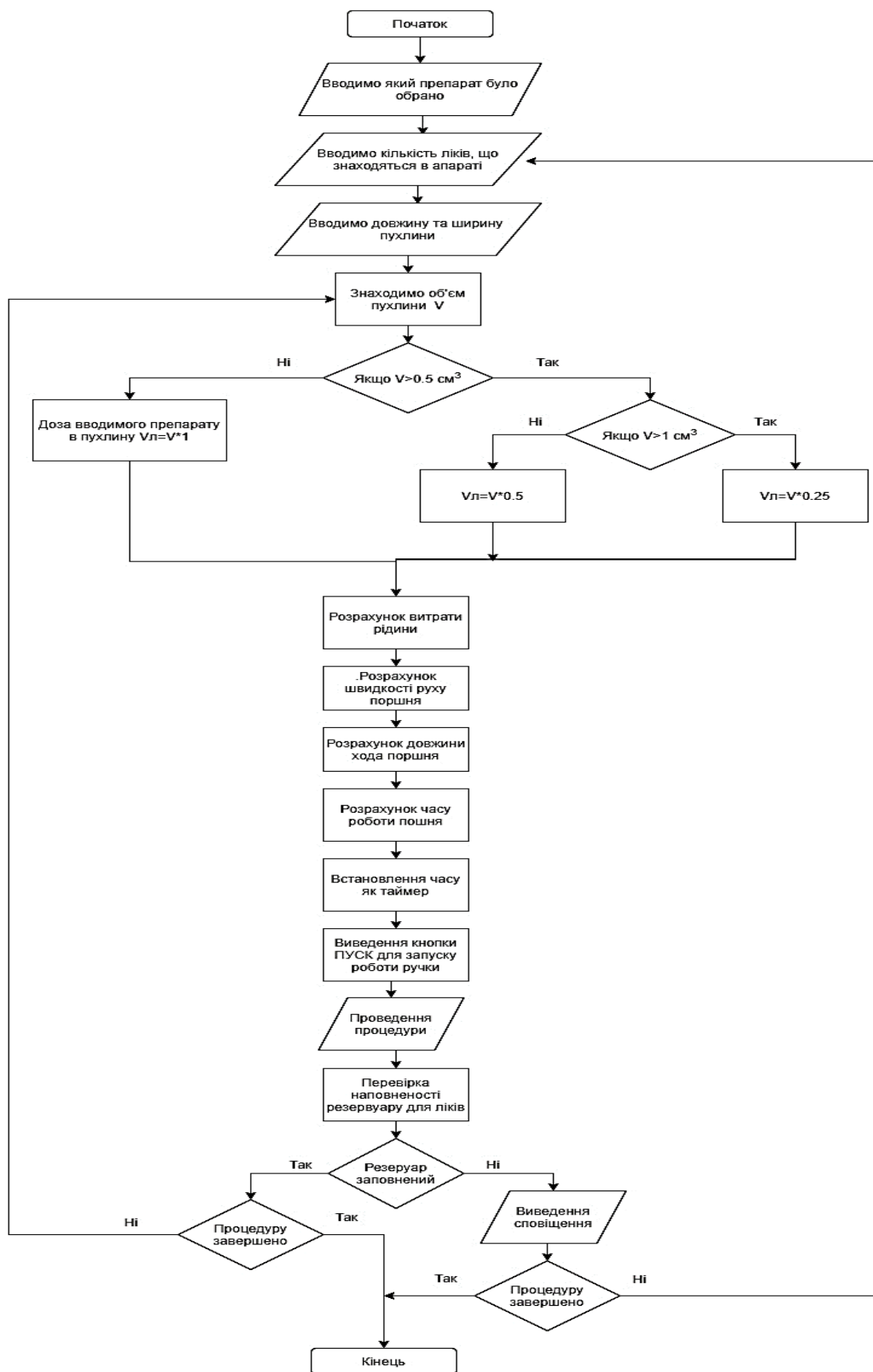
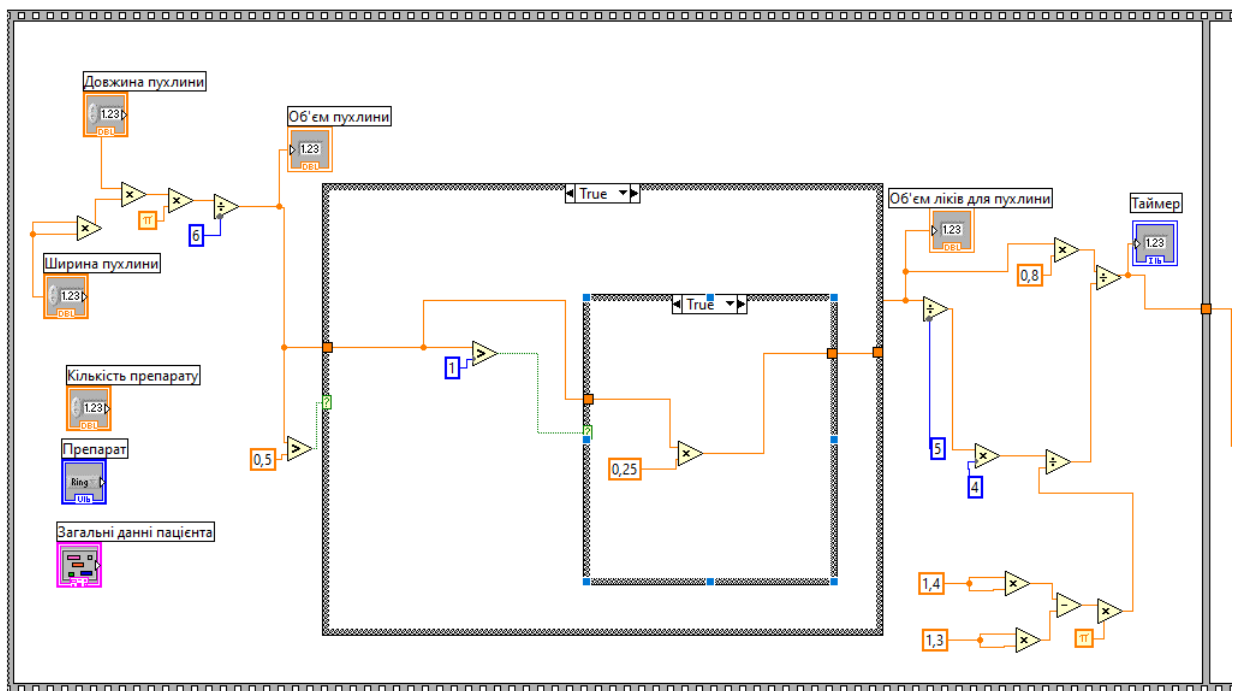
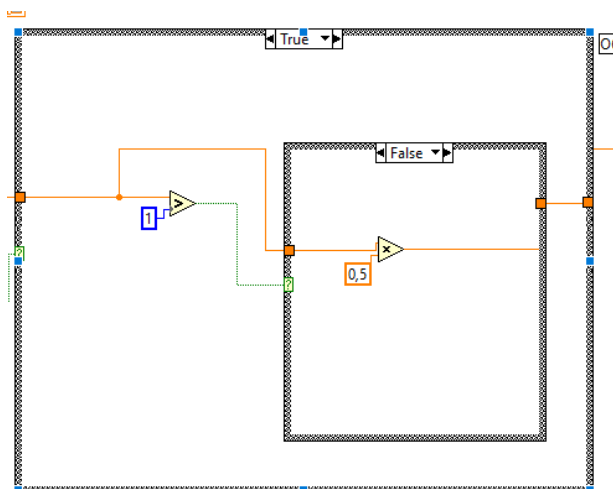


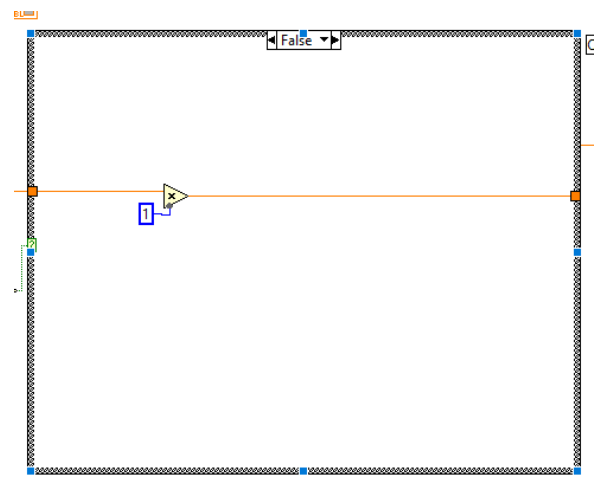
Рисунок 3.5 – Блок-схема роботи програми.



а)

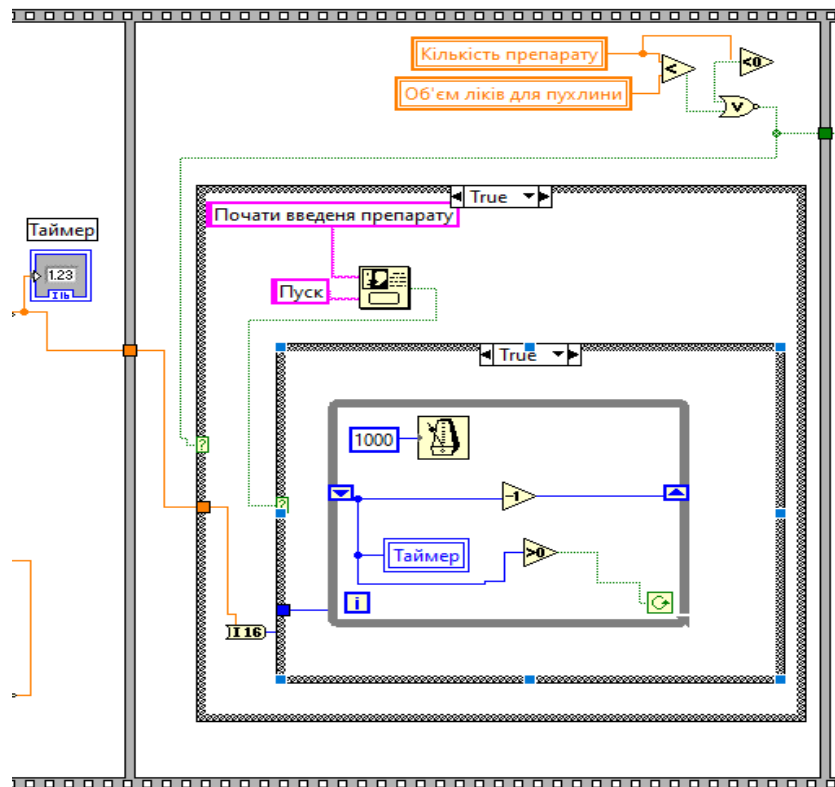


б)

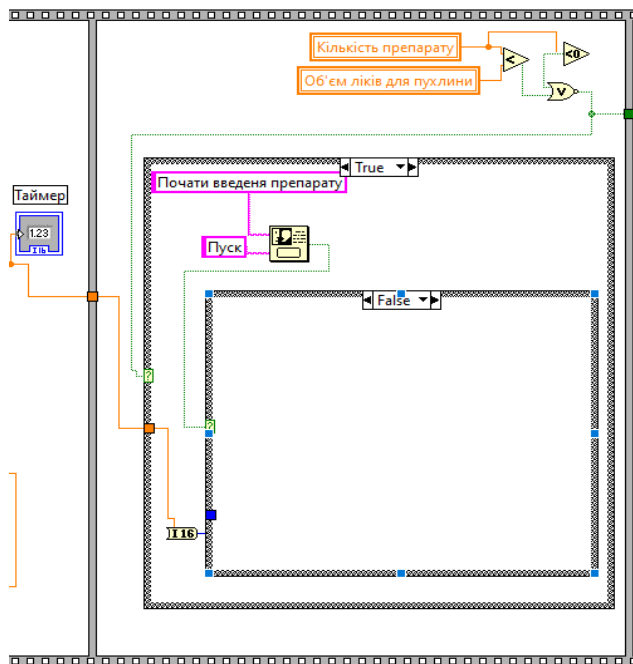


в)

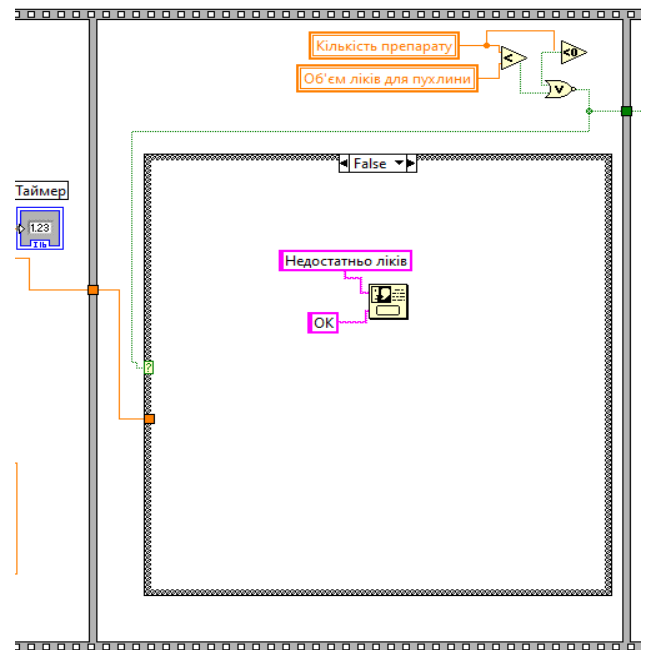
Рисунок 3.6 – Перший етап програмного коду в NI LabView: а) для значення об'єму пухлини більше 1см^2 , б) для значення об'єму пухлини більше $0,5\text{ см}^2$ та менше 1см^2 , в) для значення об'єму пухлини менше $0,5\text{ см}^2$.



а)

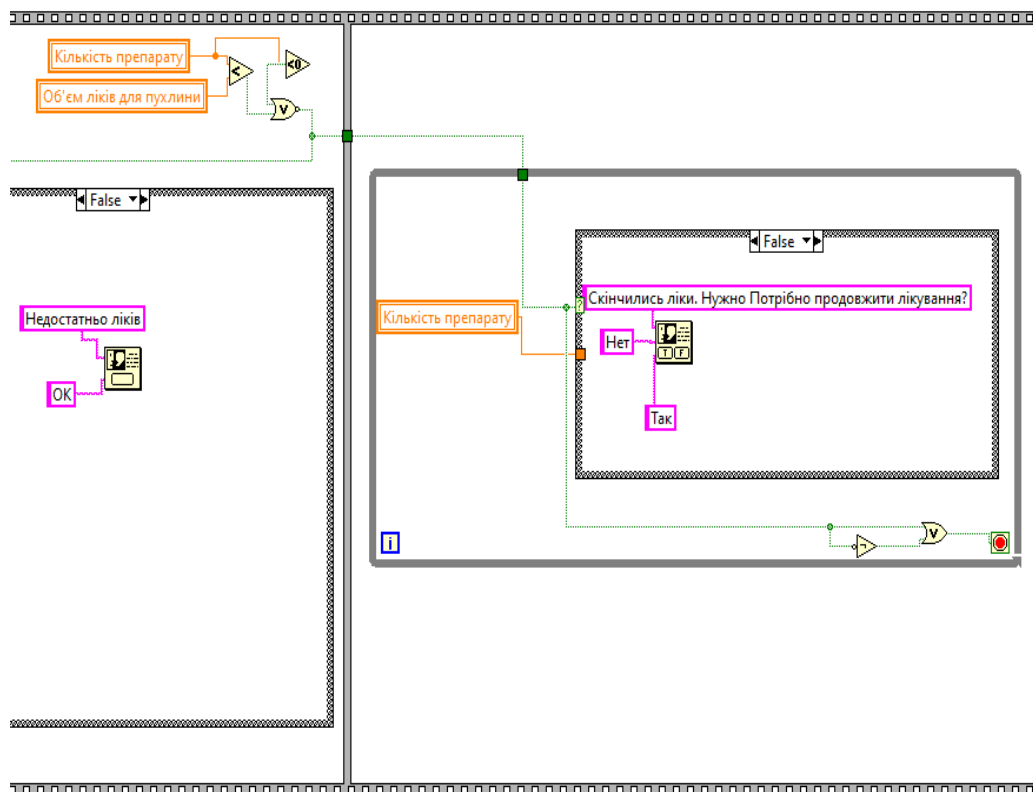


б)

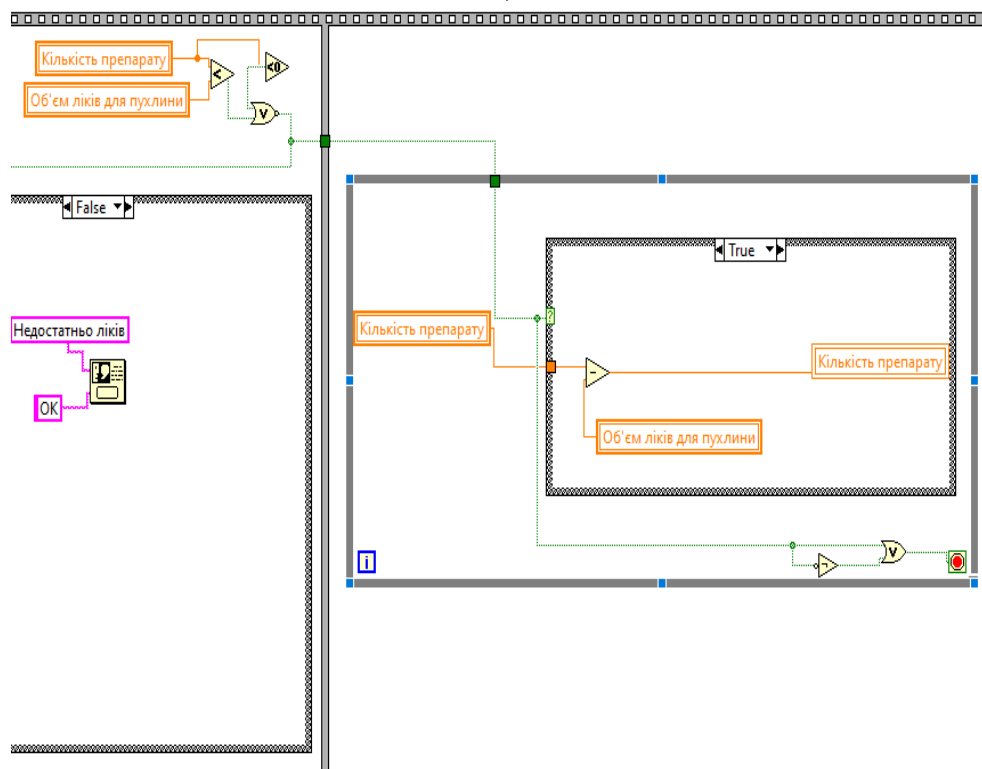


в)

Рисунок 3.7 – Другий етап програмного коду в NI LabView: а) якщо процедура запущена, б) якщо процедуру не почато, в) якщо недостатньо ліків в механізмі.



а)



б)

Рисунок 3.8 – Третій етап програмного коду в NI LabView: а) якщо препарат в механізмі скінчився, б) якщо препарат в механізмі не скінчився.

3.4 Візуалізація роботи ручки з програмним забезпеченням

Програма, що була розроблена, повинна взаємодіяти з користувачем – лікарем. Для цього був розроблений інтерфейс, який буде відображатися на екрані (рис. 3.9).

The screenshot displays a software interface for medical data entry and treatment control. It is organized into four main sections:

- Загальні дані пацієнта (General patient data):** Includes input fields for Surname (Іванов), Name (Петро), Patronymic (Іванович), Age (65), Doctor (Іванов І.І.), and Disease (Меланома).
- Дані для проведення лікування (Treatment parameters):** Includes input fields for Tumor length (1), Tumor width (0.5), Drug (Блеоміцин), and Drug quantity (5).
- Контрольні дані (Control data):** Includes input fields for Drug volume for tumor (0) and Tumor volume (0).
- Час введення препарату (Drug administration time):** Includes a timer display (0) and a button labeled "ПУСК" (START).

A message box in the bottom right corner states: "Відлік почнеться після натискання кнопки ПУСК у вікні, що з'явиться" (Countdown will start after clicking the START button in the window that appears).

Рисунок 3.9 – Інтерфейс програми

Вікно поділено на чотири змістових частини: загальні дані пацієнта, дані для проведення лікування, контрольні дані та час введення препарату. Загальні дані вводяться ще під час реєстрації пацієнта, та перед початком усієї процедури, та відображаються для уникнення помилки. Дані для проведення лікування вводяться саме перед початком ін'єкції хіміопрепарату для кожної пухлини, але кількість препарату вводиться тільки один раз перед процедурою, коли потрапляє у механізм. Частина з контрольними даними призначена для того, щоб можна було заздалегідь побачити помилки в програмі. Час введення препарату, час роботи механізму та час подачі ліків до голки відображається у секундах. Дане вікно активується після натискання кнопки «Пуск» у вікні програми (рис. 3.10, а).

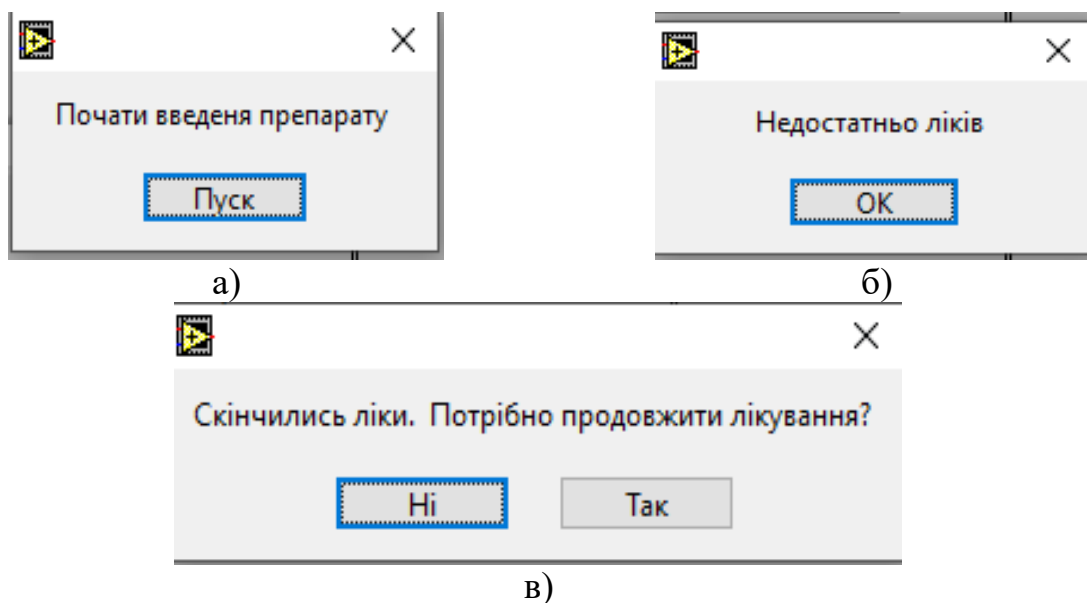


Рисунок 3.10 – Діалогові вікна: а) початок введення препарату, б) недостатність ліків, в) закінчення препарату.

Якщо кількість препарату у механізмі є недостатньою для обраної пухлини, то користувач бачить вікно, що сповіщає про недостатність ліків (рис. 3.10, б). Якщо ліки в механізмі скінчились, тоді користувач бачить вікно (рис. 3.10, в), в якому потрібно відповісти чи продовжувати лікування. Якщо натискається кнопка «Так», тоді потрібно додати препарат в механізм та продовжити лікування, а якщо натискається кнопка «Ні» – процедура завершується.

Висновки до розділу 2

Розроблено зовнішній вид та функціонал ручки з електродами. Спроековано креслення у середовищі Autodesk AutoCAD 2019. Розроблено програму для правильної роботи ручки з вбудованим до «Cliniporator» програмним забезпеченням у середовищі NI LabVIEW та відображено як саме програма буде взаємодіяти з користувачем.

РОЗДІЛ 4

ОХОРОНА ПРАЦІ

4.1 Технічні характеристики апарату для електропорації

Проектується ручка з електродами, що призначена для апарату, що використовується для електрохіміотерапії. В даному випадку було розглянуто найпоширеніший апарат «Cliniporator», що використовується в медичних закладах в клінічній практиці. Даний апарат використовується як додатковий або самостійний засіб для лікування онкологічних хворих методом електрохіміотерапії.

Характеристики приладу «Cliniporator» наведені у таблиці 1.

Таблиця 4.1 – Характеристики приладу

№	Найменування приладу та функціональних блоків	Основні характеристики	Кількість	Позиція на рисунку
1	2	3	4	5
1.	«Cliniporator»	клас виробу за способом захисту – I, клас виробу за ступенем захисту BF, IPX0, максимальна вхідна потужність: 160..280ВА, напруга: ~115/230 В, частота мережі 50/60 Гц; тиск 700-1060 гПа; температурний режим +10 ...+40 °С вологість повітря 30-75%	1	-
2.	Основний блок	Складається з приставки (ПК та сенсорний екран), радіоприймача та блоку живлення з генерацією імпульсів. клас виробу за способом захисту – I, клас виробу за ступенем захисту BF, IPX0, напруга: ~115/230 В, частота мережі 50/60 Гц; амплітуда імпульсів: 400/730/960В,~[500:3000]В	1	1
3.	Ручка для підключення електродів	Матеріал: пластик з поліетилену високої щільності з покриттям еластомером клас виробу за ступенем захисту BF, IPX6; кабелі – двічі екрановані, та силіконове покриття в деяких моделях, з вбудованими електродами, які не потребують окремого підключення	2	3

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5
4.	Педаль	Матеріал: пластик згідно стандартів ISO15693; клас виробу за ступенем захисту BF, IPX8; кабель не екранований	1	2
5.	Електроди	Матеріал: нержавіюча сталь AISI304; Максимальний струм – 20/50 А в залежності від виду електроду; клас виробу за ступенем захисту BF; напруга до відстані:1000В/см	1	4

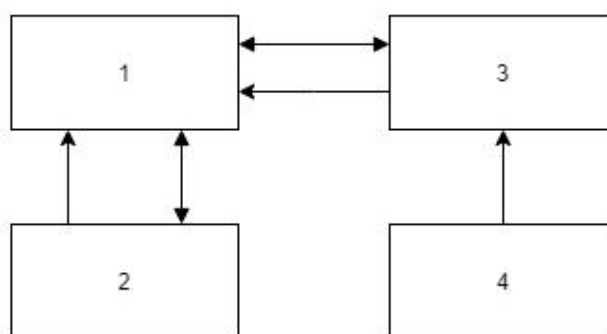


Рисунок 4.1 – Функціональна схема апарату «Cliniporator».

Стрілками показані електричні зв'язки, а двостороння стрілка – інформаційний зв'язок: 1 – основний блок, що складається з приставки, радіоприймача та блоку живлення; 2 – педаль для переключення режимів; 3 – ручка за кабелем; 4 – електрод, що обирається в залежності від методу лікування.

4.2 Характер взаємодії приладу в системі «людина-об'єкт»

Найменування функціональних блоків та інформація, яка відображається користувачу представлені в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 – Взаємодія апарату в системі «людина-об'єкт»

№	Найменування функціонального блока	Вид відображення інформації	Кількість
1	Основний блок	Інтерфейс програмного забезпечення в приставці, відображається вся методика лікування	1

Як можна побачити вище, вся взаємодія з людиною йде через ПК та його інтерфейс.

4.3 Небезпека ураження електричним струмом

Основною небезпекою є саме ураження електричним струмом, так як основним завданням приладу є електропорація, для виконання процедури електрохіміотерапії. Тому присутнім є безпосередній контакт електродів із поверхнею шкіри людини.

Таблиця 4.3 – Небезпеки ураження електрострумом

№	Найменування функціонального блоку	Джерело небезпеки	Причини небезпеки	Наслідки небезпеки
1.	Основний блок	Змінний струм	Пошкодження ізоляції; поява високої напруги в результаті помилки	Ураження електричним струмом, пошкодження плат ПК
		Електричні плати	Потрапляння рідини в корпус	Ураження електричним струмом, поломка ПК, виникнення короткого замкнення
2.	Електроди	Матеріал електродів	Високі напруга та струм	Травми та опіки пацієнта
			Потрапляння концентрованих дезінфікуючих засобів та інших рідин	Корозія матеріалів електроду
3.	Кабелі з'єднання	Змінний струм	Пошкодження ізоляції	Ураження електричним струмом
4.	Ручка для підключення електродів	Змінний струм	Пошкодження ізоляції	Ураження електричним струмом
		Електричні плати	Потрапляння рідини в корпус	Ураження електричним струмом, поломка ПК, виникнення короткого замкнення
5.	Педаль	Матеріал педалі	Проникнення рідини	Пошкодження корпусу та функціоналу
		Плата	Проникнення рідини	Ураження електричним струмом та виникнення короткого замикання

Шляхом зіставлення наявних рівнів показників з їх гранично допустимими рівнями, складена таблиця 4.3.2.

Таблиця 4.4 – Реальні та нормативні фактори небезпеки

№	Фактор небезпеки	Реальне значення	Гранично допустимі значення
1.	Пошкодження ізоляції	Можливе	Не допускається
2.	Пошкодження цілісності електродів	Можливе	Не допускається
3.	Напруга блока живлення	115/230 В	230 В
4.	Напруга на електроді	2,8 В	3 В
5.	Сила струму на електроді	0.2 мА	0.3 мА
6.	Проникнення рідини	Можливе	Не допускається

Значення всіх гранично-допустимих рівнів взяті згідно з Правилами Улаштування Електроустановок (ПУЕ).

У таблиці 5 наведені заходи, які є в конструкції або їх необхідно провести для безпечного користування апаратом для запобігання небезпеки ураження електрострумом.

Таблиця 4.5 – Заходи з забезпечення охорони праці

№	Група номенклатурних заходів з ОП	Вид заходу	Критерій вибору
1.	Технічні заходи	Ізоляція кабелів та струмопровідних частин	Уникнення контакту з відкритим струмом
		Використання спеціального захисту на приладі, покриття гідрофобними засобами плат	Уникнення контакту струмопровідних частин з рідиною
2.	Організаційні заходи	Інструкція з експлуатації, технічний огляд	Навчання з питань безпеки при експлуатації приладу
3.	Режимні заходи	Перевірка несправностей тільки в вимкненому стані	Уникнення контакту з елементами під напругою
		При використанні рідин бути особливо обережним	Навчання з питань безпеки при експлуатації приладу
4.	Експлуатаційні заходи	Перевірка на цілісність ізоляції	Забезпечення безпеки роботи з об'єктом
		Використання резинового килимка під час роботи, або підставки для апарату	Уникнення контакту приладу з рідиною
5.	ЗІЗ	Згідно з посадою користувача	Індивідуальний захист

Апарат знаходиться у корпусі, що майже унеможливорює безпосередній контакт персоналу або користувача з внутрішніми функціональними блоками,

окрім тих що підключаються до основного блоку. Також він має клас захисту 1 та ступень захисту VF від ураження електрострумом від інших приладів.

Задля того, щоб уникнути потрапляння рідини основний блок апарату знаходиться на резинових колесах, для пересування, педаль оснащена захистом від проникнення рідини - IPX8, а електроди виготовлені з нержавіючої сталі, яка є дуже стійкої до корозії.

4.4 Небезпеки пожежного характеру

Функціональні блоки та небезпеки пожежного характеру, що у них можуть виникнути, представлені у таблиці 4.4.1. Так як пожежа в електричній схемі може виникнути тільки через нагрівання або виникнення короткого замикання, то функціональні блоки, які можуть стати причиною такої небезпеки є джерело живлення, тобто мережа, та ті функціональні блоки, що можуть спричинити появу короткого замикання .

Таблиця 4.6 – Небезпеки пожежного характеру

№	Найменування функціонального блоку	Джерело небезпеки	Причини небезпеки	Наслідки небезпеки
1.	Основний блок	Напруга на контактах, струм	Коротке замикання, нагрівання суміжних елементів, стрибок напруги	Пошкодження частин пристрою, виникнення пожежі
2.	Ручка для підключення електродів	Електрична плата	Коротке замикання, нагрівання плати, погана ізоляція	Виникнення пожежі, неякісне лікування, через спотворення імпульсу
4.	Педаль	Електрична плата	Коротке замикання, нагрівання плати, погана ізоляція	Виникнення пожежі, пошкодження пристрою
5.	Кабелі з'єднання	Струмопровідна частина	Порушення ізоляції, коротке замикання	Виникнення пожежі, пошкодження кабелів
6.	Електроди	Матеріал електроду	Коротке замикання	Виникнення пожежі, опіки пацієнта

Таблиця 4.7 – Реальні та нормативні фактори небезпеки

№	Фактор небезпеки	Реальне значення	Нормативні значення
1.	Постійна напруга мережі	115/230 В	220 В

Таблиця 4.8 – Клас пожежі

№	Клас пожежі	Характеристика
1.	Е	Пожежі пов'язані з горінням електроустановок.

Таблиця 4.9 – Заходи з забезпечення охорони праці

№	Група номенклатурних заходів з ОП	Вид заходу	Критерій вибору
1.	Технічні заходи	Використання запобіжників для профілактики короткого замикання, проводів для запобігання перегорання	Захист від загоряння приладу
2.	Організаційні заходи	Інструкція з експлуатації приладу	Навчання з питань безпеки при експлуатації приладу
3.	Режимні заходи	Вимкнення апарату при перебоях постачання енергії, пожежі	Унеможливлення пошкодження приладу
4.	Експлуатаційні заходи	Регулярне перевірка справності апарату та його функціональних частин	Своєчасне виявлення дефектів, що унеможливають призведення пожежі
5.	ЗІЗ	Згідно з посадою користувача	Індивідуальний захист

Аби уникнути пожежної небезпеки прилад потрібно експлуатувати згідно з інструкцією, та перед застосуванням обов'язково перевіряти усі частини приладу на справність та відсутність пошкоджень ізоляції.

4.5 Інструкція з техніки безпеки при експлуатації об'єкту

– Уважно прочитайте цю інструкцію перед використанням пристрою. Експлуатація заборонена без ознайомлення з цією інструкцією.

– Пристрій повинен використовуватися тільки персоналом, який пройшов відповідну підготовку та отримав інструкції щодо правильного використання обладнання.

– Використовуйте тільки блок живлення та шнури, що надаються виробником або авторизованими постачальниками. Переконайтеся, що обладнання підключено до правильно заземленої мережевої системи та що вилка шнура живлення повністю сумісна з мережевою розеткою.

– Перед тим, як під'єднувати кабель живлення до розетки, перевірте, що шнури живлення не пошкоджені. Замініть кабелі живлення, якщо вони пошкоджені: їх неможливо полагодити.

– Уникайте використання і не відключайте шнур живлення від обладнання або від мережі мокрими руками.

– Не відкривати пристрій під час використання.

– Під час лікування пацієнта не кладіть прикладну частину (електрод) на землю.

– Уникайте потрапляння рідин або бруду в такі частини пристрою, як з'єднання пластикових кришок, які можуть бути важкодоступними. При необхідності накрийте верхню частину пристрою відповідним матеріалом.

– Обробка не повинна застосовуватися в місцях, де концентрація легкозаймистих анестетиків така, що вони можуть спалахнути.

– Перед початком лікування завжди дезактивуйте колесо замикаючи важелі і візьміть відповідні запобіжні заходи, щоб уникнути випадкового руху пристрою аби не смикати кабель під час обробки. Несподівані рухи електрода можуть завдати шкоди пацієнтові.

– Рекомендується проводити планові випробування електробезпеки і періодично перевіряти правильність роботи пристрою

– Переконайтеся, що обладнання, підключене до пацієнта і розташоване поруч із зоною лікування, захищено від розряду дефібрилятора.

					BM62.02.2505.1191	Лист
						65
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

- Носіть хірургічні рукавички з ізоляційного матеріалу при подачі імпульсів та утриманні електродів.
- Не використовуйте ручку без електрода. Не торкайтеся до електрода або втулок ручки пальцями під час процедури.
- Якщо немає розумних сумнівів в тому, що область була оброблена неефективно, повторювати лікування в тій же області не рекомендується, оскільки вважається, що вона не підвищує ефективність лікування.
- Уникайте короткого замикання електродів при подачі лікувальних імпульсів.
- Не використовуйте зношені ручки або ручки, у яких пошкоджені шнур, рукоятка, роз'єм генератора імпульсів або роз'єм електрода, або ручки, які були пошкоджені.
- Переконайтеся, що джерело живлення відповідає інструкціям на табличці з технічними даними на задній панелі і може забезпечити необхідне харчування.
- У разі можливої несправності, не використовуйте апарат.

Висновки до розділу 4

У розділі розглянуті небезпеки пожежного, електричного та фізичного характеру, розроблені та описані заходи для їх зменшення або усунення.

Вибрані характеристики приладу відповідають нормативним значенням.

Прилад спроектовано компактно, корпус надійно закритий, що не дає змогу потрапити у внутрішню частину пилу та бруду. При проектуванні врахований сучасний технічний рівень.

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						66
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

ВИСНОВКИ

Під час виконання дипломної роботи було виконано всі поставлені задачі, а саме було досліджено електрохіміотерапію, як метод лікування онкологічних захворювань, зокрема шкірних проявів раку та сучасний стан проведення процедури апаратами, що застосовуються в клінічній практиці. Проведено аналіз існуючих ручок приладів, які застосовуються в електропорації під час лікування онкології, та в результаті цього було сформовано завдання щодо моделювання. Розроблено функціонал спроектованої ручки з електродами та на основі цього спроектовано креслення майбутнього інструменту у середовищі Autodesk AutoCAD. Також розроблено тривимірний зовнішній вигляд ручки з електродами на основі креслення в середовищі SolidWorks. Візуалізовано цілісну роботу інструменту з розробленою ручкою у програмному забезпеченні LabVIEW, що використовується в апаратах для проведення процедури електрохіміотерапії.

На основі роботи, що була виконана, можна провести статистичне дослідження стосовно більш точного значення тиску, що буде подаватись в механізм ручки, завдяки проведенню експерименту зі шприцом та визначенням зусилля, що йому надає медсестра при підшкірній ін'єкції. Також можливо розглянути варіант багаторазового застосування зі зміною електродів, для кожного пацієнта окремо. В подальшому можливе вдосконалення саме механізму подачі тиску у внутрішній механізм розроблення ручки, для більш зручного використання в клінічній практиці.

					БМ62.02.2505.1191	Лист
						67
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. What is electroporation? [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://blog.universalmedicalinc.com/what-is-electroporation/>.
2. Electroporation-Based Technologies for Medicine: Principles, Applications, and Challenges / M.Yarmush, A. Golberg, G. Seȓsa, D. Miklav̑iĉ. – 2017.
3. Targeted Delivery of Bleomycin: A Comprehensive Anticancer Review / Zhiqiang Yua, Bo Yanb, Liqian Gaoc та ін.]. – 2015.
4. Spugnini E. Electrochemotherapy in Dermatological Oncology / Enrico P.
5. Snoj M. Electrochemotherapy of Cutaneous Metastases / M. Snoj, L. Matthiessen. – 2016.
6. Standard operating procedures of the electrochemotherapy / [L. M. Mir, J. Genl, S. Gregor та ін.]. – 2006.
7. Updated standart operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumors and skin metastases / [J. Genl, S. Gregor, L. Wichmann Mattehiessen та ін.]. – 2018.
8. Bertacchini C. Cliniporator: Medical electroporation of tumors / Claudio Bertacchini. – 2017.
9. IGEA Clinical Biophysics. Cliniporator model EPS02 - User Manual / IGEA Clinical Biophysics. – 2015.
10. IGEA Clinical Biophysics. Cliniporator model VITAE - User Manual / IGEA Clinical Biophysics. – 2019.
11. AngioDynamics. NanoKnife® User Manual / AngioDynamics. – 2010.
12. ELECTROvet model S13 [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://vetiss.pl/urzadzenie/eLECTROvet-S13>.
13. ELECTROvet model EZ [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://vetiss.pl/urzadzenie/eLECTROvet-EZ>.

					БМ62.02.2505.1191	Лист
Изм.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		68

14. OnkoDisruptor® model EXP-Vet [Электронный ресурс] – Режим доступа до ресурсу: <https://www.onkodisruptor.com/electroporators-for-electrochemotherapy/exp-vet-electroporator/>.

15. Electrodes and accessories for Cliniporator [Электронный ресурс] – Режим доступа до ресурсу: <https://www.igea.it/en/oncology/information-clinicians/electrodes-and-accessories>.

16. Под каким углом делать инъекции? [Электронный ресурс] – Режим доступа до ресурсу: <https://zanimatelnno.com/margie/pod-kakim-uglom-delat-ineksii.html>.

17. Рукав (шланг) кислородный 6 мм: Технические характеристики [Электронный ресурс] – Режим доступа до ресурсу: <https://eksploveld.uaprom.net/p5007292-rukav-shlang-kislorodnyj.html>.

18. Соленоидный клапан MILLAB: Технические характеристики [Электронный ресурс] – Режим доступа до ресурсу: http://www.millab.ru/equipments/385_vv-b-6/.10.

19. Патрубок штуцер елочка для шланга 6 мм: Технические характеристики [Электронный ресурс] – Режим доступа до ресурсу: <https://fastbox.su/patrubok-shtucer-elochka-dlya-shlanga-6-mm-1-4-rez-ba-vnutr-item-i8124884680.html>.

20. Cadossi R. Cliniporator electrodes: technical specifications / R. Cadossi, E. Bergamini. – 2013.

21. Психология цвета: фиолетовый цвет [Электронный ресурс] – Режим доступа до ресурсу: <https://junona.pro/page/psihologiya-cveta-fioletovyy-cvet>.

22. Гидроцилиндры [Электронный ресурс] – Режим доступа до ресурсу: http://www.hydro-pnevmo.ru/topic.php?ID=41#odnostoronniy_shtok.

